

## **Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen**

### **Initiatief**

Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV)

### **In samenwerking met**

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Commissie Richtlijnontwikkeling Samenwerkende Schildklierpatiëntenorganisaties (CRoSS)

### **Met ondersteuning van**

Commissie Richtlijnontwikkeling van de NIV

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

### **In het kader van**

Het EBRO (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) programma van de Orde van Medische Specialisten

## **INHOUDSOPGAVE**

VOORWOORD

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJN EN AANBEVELINGEN (*afzonderlijke pdf*)

### **I. DIAGNOSTIEK VAN SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN**

#### **I.1. Inleiding**

#### **I.2. Diagnostiek stoornissen schildklierhormoonhuishouding**

#### **I.3. Biochemische parameters in relatie tot de schildklierhormoonhuishouding**

#### **I.4. Immunologische diagnostiek bij schildklierpathologie**

#### **I.5. Afbeeldende technieken**

#### **I.6. Schildklierfunctiestoornissen bij ernstige ziekte (non-thyroidal illness syndrome)**

### **II. THERAPIE THYREOTOXICOSE**

#### **II.1. Inleiding**

#### **II.2. Medicamenteuze therapie bij Graves` hyperthyreoïdie**

#### **II.3. <sup>131</sup>I-therapie bij Graves` hyperthyreoïdie**

#### **II.4. Chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie**

### **III. CAPITA SELECTA HYPERTHYREOÏDIE**

#### **III.1. Graves` ophthalmopathie**

#### **III.2. Jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie**

2.2 Jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose door röntgencontrastmiddelen

2.3 Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose (AIT)

#### **III.3. Thyreotoxische crise**

#### **III.4. Subklinische hyperthyreoïdie**

#### **III.5. Thyreoïditis**

### **IV. THERAPIE PRIMAIRE HYPOTHYREOÏDIE**

#### **IV.1. Klinische hypothyreoïdie**

#### **IV.2. Subklinische hypothyreoïdie**

#### **IV.3. Myxoedeemcoma**

#### **IV.4. Caput selectum - Hypothyreoïdie door Lithiumgebruik**

### **V. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN IN DE ZWANGERSCHAP EN POSTPARTUMPERIODE**

#### **V.1. Inleiding**

#### **V.2. Hyperthyreoïdie en zwangerschap**

#### **V.3. Hypothyreoïdie en zwangerschap**

#### **V.4. Postpartumthyreoïditis**

### **VI. SCHILDKLIERZIEKTEN EN ARBEID**

#### **VI.1. Schildklierstoornissen a.g.v. arbeidsomstandigheden**

#### **VI.2. Belastbaarheid bij schildklierstoornissen**

#### **VI.3. Samenwerking van bedrijfsarts, huisarts en internist**

### **VII. ORGANISATIE VAN DE ZORG**

## VOORWOORD

**Doelstelling**

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met primaire schildklierfunctiestoornissen. De richtlijn is vooral gericht op de behandeling van deze patiënten in de tweede lijn. De richtlijn sluit aan op de NHG standaard Schildklierfunctiestoornissen, die adviezen geeft voor de behandeling in de eerste lijn.

**Richtlijngebruikers**

De richtlijn is primair geschreven voor internisten. De richtlijn is ook te gebruiken door andere specialismen, die in hun dagelijkse praktijk te maken krijgen met patiënten met schildklierfunctiestoornissen.

**Samenstelling van de werkgroep**

Er is een multidisciplinaire werkgroep gevormd, waarin de disciplines zijn vertegenwoordigd die bij de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen betrokken zijn en de disciplines die te maken hebben met behandeling van patiënten met schildklierfunctiestoornissen. Tevens zijn in de werkgroep de verschillende patiëntenverenigingen vertegenwoordigd. Deze patiëntenverenigingen hebben zich verenigd in de werkgroep CRoSS, commissie richtlijnontwikkeling samenwerkende schildklierpatiëntenorganisaties.

Alle leden van de werkgroep zijn door de wetenschappelijke verenigingen respectievelijk de patiëntenverenigingen aangewezen als hun vertegenwoordiger.

**Werkwijze van de werkgroep**

De richtlijn is ontwikkeld volgens het principe van evidence based richtlijnontwikkeling. De werkgroep heeft gedurende ruim 2 jaar aan de conceptrichtlijn gewerkt. Voor enkele onderwerpen zijn subwerkgroepen gevormd, die conceptteksten hebben voorbereid. Alle concepten zijn vervolgens in vergaderingen plenair besproken en door de plenaire werkgroep geaccordeerd.

Op de conceptrichtlijn hebben de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen hun commentaar kunnen leveren. De werkgroep heeft de ontvangen reacties beoordeeld en verwerkt in de definitieve conceptrichtlijn.

De richtlijn is vervolgens in april 2007 door de Algemene Ledenvergadering van de NIV aangenomen.

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Bij aanvang heeft de werkgroep een groot aantal uitgangsvragen geformuleerd. Deze zijn de basis geweest voor systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase. Voor enkele zoekvragen, met name over schildklierziekten en arbeid, is daarnaast de database Psycinfo geraadpleegd.

De systematische zoekacties hadden betrekking op de periode tot medio 2005. In de richtlijn wordt hier en daar een recent onderzoek aangehaald dat is gepubliceerd na de termijn waarop de zoekacties zich hebben gericht. In die gevallen wordt de publicatiedatum uitdrukkelijk vermeld.

De conclusies zijn gebaseerd op geselecteerde artikelen met de hoogste bewijskracht. De mate van bewijs is bij de conclusies aangegeven. Hierbij is de indeling gebruikt die in tabel 1 staat vermeld.

Om tot een aanbeveling te komen zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld organisatorische aspecten, patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van expertise of technieken, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden beschreven in de overige overwegingen. De conclusie op basis van de literatuur wordt hier in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst, er kan een afweging van voor- en nadelen plaatsvinden. De uiteindelijke aanbeveling is het resultaat van de geformuleerde `evidence` in combinatie met deze overwegingen.

Het opstellen van de richtlijn in dit format heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen.

**Onafhankelijkheid van werkgroepleden**

De leden van de werkgroep die deze richtlijn heeft ontwikkeld, hebben geen financieel of zakelijk belang bij de aanbevelingen die in de richtlijn worden gedaan.

**Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van `gemiddelde patiënten` kunnen zorgverleners in individuele gevallen zonedig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van de richtlijn is,

als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt aangeraden om dit beargumenteerd, gedocumenteerd en waar nodig in overleg met de patiënt te doen.

#### Herziening

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de richtlijn wordt door de NIV beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten.

**Tabel 1. Mate van bewijs op basis van gepubliceerde literatuur**

Bewijskracht	Criteria
<b>Studies betreffende diagnose / diagnostiek</b>	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
<b>Studies betreffende preventie of behandeling</b>	
A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials of systematische reviews, die niet voldoen aan de niveau A criteria
C	Niet-gerandomiseerd onderzoek of cohortonderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
<b>Studies betreffende etiologie en prognose</b>	
B1	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) van goede kwaliteit
B2	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) van matige kwaliteit
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

**Tabel 2. Niveau van bewijs van de conclusies**

Niveau van bewijs	Criteria
Niveau 1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	Gebaseerd op ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
Niveau 4	Gebaseerd op de mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

## SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Personen en vertegenwoordigde wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen

Prof dr ARMM Hermus, voorzitter	Internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NIV
Dr DJ Bekedam	Gynaecoloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam	NVOG
Dr A Berghout	Internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Rotterdam Zuid, Rotterdam	NIV
Prof dr JF Hamming	Chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	NVvH
Dr JW van Isselt	Nucleair geneeskundige, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	NVNG
Dr A Kooy	Internist-endocrinoloog, Ziekenhuis Bethesda, Hoogeveen	NIV
P Lakwijk	Voorzitter Schildklierstichting Nederland	CRoSS
Dr EGWM Lentjes	Klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	NVKC
J van Lieshout	Huisarts, Arnhem. Huisarts-onderzoeker afdeling kwaliteit van zorg, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NHG
A van Linge	Bedrijfsarts, Arbo-en Milieudienst Radboud Universiteit / Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NVAB
Dr AF Muller	Internist-endocrinoloog, Diakonessenhuis, Utrecht	NIV
Dr JWA Smit	Internist-endocrinoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	NIV
Prof dr WM Wiersinga	Internist-endocrinoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	NIV
Mw ATM Jorna	Internist n.p., Projectcoördinator commissie Richtlijnontwikkeling NIV	

Namens de patiëntenverenigingen en -organisaties hebben in subgroepen van de werkgroep deelgenomen:

Drs. N.W. de Jong (Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten, NVGP)  
Mevr. L. van Reijen (Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten, NVGP)  
Mevr. Drs. L. van Starckenburg (Hypo maar niet Happy)  
Mevr. W. van Egdome (Hypo maar niet Happy)  
Mevr. J.G.M.C. Rotgans (Hypo maar niet Happy)  
Mevr. M.H. Zwolsman-Offenberg (Schildklierwijzer)

## I. DIAGNOSTIEK VAN SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN

### I.1. Inleiding

Schildklierziekten komen vaak voor, bij vrouwen ongeveer vier maal zo vaak als bij mannen. Bij volwassen vrouwen is de prevalentie van hypothyreoïdie 3.5/1000 en van thyreotoxicose 0.8/1000(1). Omdat het begrip schildklierziekte strikt genomen niet het hele spectrum van klinische afwijkingen ten gevolge van een verminderd of toegenomen schildklierhormoneffect omvat wordt hier verder gesproken over stoornissen in de schildklierhormoonhuishouding.

De schildklier produceert vooral een inactief pro-hormoon (thyroxine = T<sub>4</sub>; circa 120 nmol/dag), dat in andere weefsels wordt omgezet in het biologisch actieve hormoon T<sub>3</sub>. T<sub>3</sub> is voor 20% afkomstig van de schildklier en voor 80% van T<sub>4</sub> door perifere omzetting (totaal circa 40 nmol/dag). Perifere weefsels kunnen de beschikbaarheid van biologisch actief schildklierhormoon dus zelf reguleren. T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> zijn grotendeels gebonden aan transporteiwitten (circa 75% aan TBG (= thyroxinebindend globuline) en 25% aan (pre-)albumine; slechts 0,02% van T<sub>4</sub> en 0,3% van T<sub>3</sub> is ongebonden en biologisch actief). Uiteindelijk komt het effect van schildklierhormoon tot stand door specifieke binding van T<sub>3</sub> aan kernreceptoren.

De schildklierhormoonhuishouding wordt gereguleerd door een homeostatisch mechanisme via negatieve terugkoppeling van schildklierhormoon op de hypothalamische afgifte van TRH (= thyrotropin releasing hormone) en op de hypofysaire afgifte van TSH (= thyroid stimulating hormone).

### I.2. Diagnostiek van stoornissen in de schildklierhormoonhuishouding

Bij het vermoeden van een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding staan verschillende methoden ter beschikking.

- Biochemische methoden
- Afbeeldende technieken:
  - Nucleair geneeskundig onderzoek
  - Echografie

### I.3. Biochemische parameters in relatie tot de schildklierhormoonhuishouding

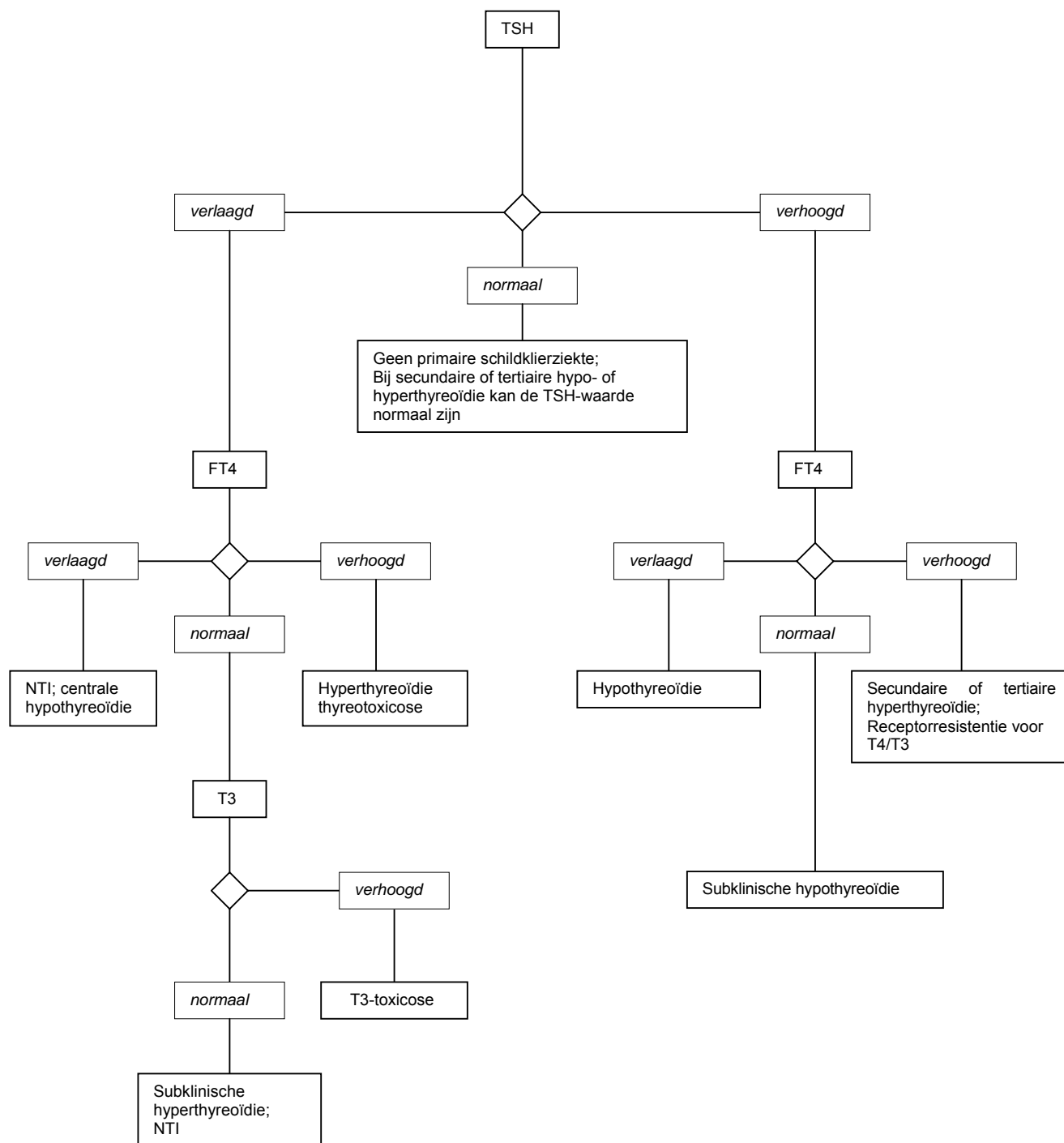
De meest geschikte test voor het beantwoorden van de vraag of er een stoornis is in de schildklierhormoonhuishouding is een bepaling van het serum TSH-gehalte (figuur 1).

Bij het aanvragen en interpreteren van biochemische schildklierhormoonbepalingen is het belangrijk zich te realiseren dat er vele pre-analytische en analytische factoren zijn die afwijkingen in de biochemische uitslagen kunnen veroorzaken. Een belangrijk aspect is het gebruik van geneesmiddelen. Er zijn veel geneesmiddelen die afwijkingen in de schildklierhormoonhuishouding geven. Een aantal staat genoemd in tabel 3.

Tabel 3. Effecten van geneesmiddelen op analytische en pre-analytische factoren bij de diagnostiek van stoornissen in de schildklierhormoonhuishouding.

Remming TSH secretie	Dopaminergica, glucocorticosteroiden, somatostatine-analoga
Remming T <sub>4</sub> secretie	Amiodarone, lithium
Stimulering T <sub>4</sub> secretie	Jodide, amiodarone (thyreoïditis)
Gestoorde absorptie T <sub>4</sub>	Sucrafaat, cholestyramine, ijzerverbindingen, sondevoeding
Stimulering TBG synthese	Oestrogenen, opiaten
Remming TBG synthese	Androgenen, glucocorticosteroiden
Remming 5' deiodase	Amiodarone, beta-blockers, glucocorticosteroiden
Dissociatie TBG – T <sub>4</sub>	Carbamazepine, fenytoïne, furosemide, heparine (indirect)

**Figuur 1. Interpretatie biochemische bepalingen van schildklierhormoonhuishouding**



### I.3.1 Thyreoid Stimulerend Hormoon; Thyrotropine (TSH)

#### I.3.1.1 Fysiologie

TSH bestaat uit een  $\alpha$ -keten (dezelfde als in HCG, LH en FSH) en een specifieke  $\beta$ -keten. De halveringstijd in plasma is 30-60 min. Er is een gering circadiaan ritme met een dal in de middag en een amplitude van 1-2 mU/l. De synthese vindt plaats onder invloed van TRH en T3 in de hypofyse; negatieve feedback vindt plaats via T3 en T4. De individuele TSH-grenswaarden zijn nauwer dan de referentiewaarden en worden gereguleerd door een eigen 'thyreostaat'. TSH is de gevoeligste maat voor de schildklierhormoonhuishouding.

#### I.3.1.2 Indicatie

- Eerste diagnostiek van afwijkingen in de schildklierhormoonhuishouding
- Ondersteuning diagnostiek van hypofysaire of hypothalamische stoornissen
- Controle van de behandeling van (sub)klinische hyper- of hypothyreoïdie

#### I.3.1.3 Bepalingsmethoden

zie: [http://www.nacb.org/Impg/thyroid/3d\\_thyroid.doc](http://www.nacb.org/Impg/thyroid/3d_thyroid.doc)

TSH wordt bepaald met behulp van een immunometrische methode (sandwich immunoassay). Hierbij worden twee antilichamen gebruikt die tegen verschillende plaatsen op het TSH-molecuul zijn gericht. Het ene is gebonden aan een vaste drager, bv. een suspensie van magnetische deeltjes. Het andere draagt een merker, die een fluorescentie- of chemoluminescentiesignaal uit kan zenden of een stof kan genereren die een dergelijk signaal uitzendt. De klassieke 'Immunoradiometric Assay' (IRMA) werkte volgens hetzelfde principe maar is thans grotendeels hierdoor vervangen.

Beide antilichamen zijn in overmaat aanwezig en binden het TSH-molecuul dat zodoende een verbinding vormt tussen de merker en de vaste drager. De hoeveelheid gemerkt antilichaam die op deze wijze met de vaste drager is geassocieerd, is daardoor een rechtstreekse afspiegeling van de TSH-concentratie.

Tegenwoordige bepalingen bezitten '3<sup>e</sup> generatie' specificaties, dat wil zeggen dat de detectielimiet niet hoger dan 0,01 mU/l ligt en de functionele gevoeligheid ten minste < 0,02 mU/l is.

#### I.3.1.4 Referentiewaarden

Voor volwassenen wordt meestal 0,4-4,0 mU/l als referentiegebied voor euthyreoïdie gehanteerd. De waarden zijn log-normaal verdeeld (2). Binnen een individu ligt het TSH-referentiegebied nauwer (3). Ondanks discussie over de bovengrens van het referentiegebied lijkt een aanpassing naar beneden niet gerechtvaardigd (4).

#### I.3.1.5 Analytische problemen

Een belangrijke oorzaak van analytische problemen is het gebruik van geneesmiddelen (zie tabel 3) en de aanwezigheid van human anti-mouse antilichamen (HAMA's)(5). De aanwezigheid hiervan kan door middel van aanvullend laboratoriumonderzoek worden vastgesteld.

#### I.3.1.6 Interpretatie

De meest geschikte test voor het beantwoorden van de vraag of er een stoornis is in de schildklierhormoonhuishouding is een bepaling van het serum TSH-gehalte.

#### *Primaire diagnostiek*

##### *Serum TSH-concentratie binnen de referentiewaarden*

Een TSH-concentratie binnen de referentiewaarden sluit een schildklierfunctiestoornis vrijwel uit (negatief voorspellende waarde 99.7%)(6,7), met uitzondering van de zeer zeldzame entiteiten centrale hyper- en hypothyreoïdie, waarbij de serum TSH-concentratie zich binnen de referentiewaarden kan bevinden, terwijl de serum vrij T4-concentratie verhoogd resp. verlaagd is.

##### *Serum TSH-concentratie lager dan referentiegebied*

Een verlaagde serum TSH-concentratie gepaard gaande met een verhoogd FT4 is vrijwel bewijzend voor een thyreotoxicose. Uiteraard dient vervolgens onderzoek te worden gedaan naar de oorzaak van de thyreotoxicose.

Een verlaagde serum TSH-concentratie met normaal FT4 kan passen bij een T3-toxicose. T3-thyreotoxicose kan voorkomen bij multinodulair struma en beginnende M. Graves. Een andere mogelijkheid is NTI (non-thyroidal illness) (de serum T3-concentratie is dan vaak verlaagd). Wanneer



deze mogelijkheden niet aan de orde zijn en er geen sprake is van analytische problemen spreekt men van subklinische hyperthyreoïdie (zie verder).

#### *Serum TSH-concentratie hoger dan referentiegebied*

Een verhoogde serum TSH-concentratie wijst meestal op een tekort aan schildklierhormoonwerking. De oorzaak is meestal in de schildklier gelegen, hoewel bij centrale hypothyreoïdie TSH-waarden tot 15 mU/L kunnen voorkomen (8).

Een verhoogde serum TSH-concentratie met een normaal serum FT4 kan passen bij een herstellende schildklier na NTI, waarbij de TSH-concentratie kan oplopen tot >20 mU/l. In andere gevallen spreekt men van subklinische hypothyreoïdie (zie verder).

In zeldzame situaties is naast de TSH-concentratie ook de vrij T4-concentratie verhoogd. Er kan sprake zijn van analytische interferenties, een TSH-producerend hypofyseadenoom of schildklierhormoonresistentie.

#### *Controle behandeling van stoornissen in de schildklierhormoonhuishouding*

Na start van een behandeling voor hyperthyreoïdie blijft de serumconcentratie TSH vaak nog maanden verlaagd door de aanwezigheid van TSH-receptorstimulerende antilichamen (9), terwijl de serumwaarden van het FT4 en T3 dan al significant dalen. Tijdens de eerste vier maanden na start van een thyreostatische behandeling bij hyperthyreoïdie dient daarom naast het TSH-gehalte in het serum ook de FT4-concentratie te worden bepaald.

Bij substitutie met schildklierhormoon normaliseert het serum TSH-gehalte vaak pas bij een hoog normale of iets verhoogde serum vrije T4-waarde, omdat de exogene T4-toevoer ook de niet meer aanwezige T3-productie door de schildklier moet compenseren. Hoewel sommige patiënten zich beter voelen bij een gesupprimeerd TSH, dienen lage TSH-waarden (< 0.4 mU/l) te worden vermeden vanwege het risico op osteoporose en boezemfibrilleren (10,11).

Bij schildkliercarcinoom worden aanvankelijk gesupprimeerde serum TSH-concentraties nagestreefd, zie de CBO richtlijn "gedifferentieerd schildkliercarcinoom".

[www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept\\_schildkc\\_2006.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_schildkc_2006.pdf)

### **I.3.2 Vrij thyroxine (FT4)**

#### I.3.2.1 Fysiologie

De concentratie vrij thyroxine in het serum (= FT4) is een maat voor het biologisch actieve thyroxine. De synthese van thyroxine vindt plaats in de schildklier door inbouw van jodide in tyrosineresiduen (organificatie) met behulp van het enzym thyroïdperoxidase (TPO). De halveringstijd is bij euthyreoïdie 8 dagen, bij hyperthyreoïdie korter, bij hypothyreoïdie langer.

#### I.3.2.2 Indicatie

- Vervolgdiagnostiek bij afwijkingen van de serum TSH-concentratie
- Vervolgdiagnostiek bij het vermoeden van een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding bij normale serum TSH-concentratie
- Ondersteuning van de diagnostiek van hypofysaire of hypothalamische stoornissen
- Controle van de behandeling van centrale hypothyreoïdie

#### I.3.2.3 Bepalingsmethoden (12)

zie: [http://www.nacb.org/Impg/thyroid/3d\\_thyroid.doc](http://www.nacb.org/Impg/thyroid/3d_thyroid.doc)

T4 en T3 zijn in het bloed sterk eiwitgebonden aan TBG, zodat de vrije fractie voor T4 0.02% en voor T3 0.2% bedraagt. Deze vrije fracties kunnen worden gemeten door een scheiding van de vrije en gebonden fractie - dmv evenwichtsdiagnose of ultrafiltratie - of met symmetrische dialyse, of met een immunoassay waarbij de binding van T4/T3 aan de antistoffen direct afhangt van de vrije concentraties. In het laatste geval kennen we drie typen assays: 1) tweestaps terugtitratie: in de eerste stap wordt serum geïncubeerd met een antistof, die gekoppeld is aan een vaste drager. Hierna wordt het restantmonster weggewassen en gelabeld T4/T3 toegevoegd, dat de ongebonden plaatsen bezet. 2) eenstaps gelabelde-analoog methode: hetzelfde als hierboven, maar zonder tussentijdse wasstap. Van belang is dat de analoog niet bindt aan serum-eiwitten. Helaas blijkt dit slechts ten dele realiseerbaar. 3) eenstaps gelabelde-antistof methode: de analoog is gekoppeld aan een vaste drager, waardoor er minder interactie is met bindende eiwitten in het monster.

Van belang is dat monsters met een gelijke FT4/FT3-concentratie hetzelfde signaal geven onafhankelijk van totaal T4 (TT4) en eiwitconcentraties en/of aanwezigheid van remmers of promotors van de binding. Veel van de gebruikte methoden hebben echter wel last van interferenties.

#### I.3.2.4 Referentiewaarden:

Er is een grotere overeenstemming tussen de referentieintervallen van de verschillende immunoassays dan tussen methoden die fysische scheiding gebruiken. Referentieintervallen voor FT4-immunoassaymethoden benaderen 9-23 pmol/l. De bovenste grenswaarde voor FT4 bij methoden die fysische scheiding gebruiken zoals equilibriumdialyse ligt boven de 30 pmol/l (13).

#### I.3.2.5 Analytische problemen

Sommige immunoassays geven onjuiste waarden bij TBG-deficiëntie, afwijkende vormen van albumine en bij T4-auto-antilichamen. Storingen door heterofiele antistoffen zijn zeldzaam. Heparine, mits *in vivo* toegediend, induceert lipoproteïnelyase, waardoor vrije vetzuren worden gegenereerd, een proces dat zich in het afgenomen bloedmonster voortzet. Doordat vrije vetzuren de binding van T4 aan serumeiwitten remmen, stijgt het vrije T4. Door sommige immunoassays (en door alle op dialyse of ultrafiltratie gebaseerde assays) wordt dit effect adequaat weergegeven. Andere immunoassays geven door een bepalingartefact juist sterk verlaagde waarden. Vergelijkbare effecten, niet rechtstreeks gerelateerd aan heparine, treft men aan bij euthyroid sick syndrome en bij ernstige nierinsufficiëntie.

#### I.3.2.6 Interpretatie

De interpretatie van serum vrij T4 bepalingen is grotendeels reeds onder TSH beschreven. Bij de behandeling van centrale hypothyreoïdie kan men niet afgaan op de serum TSH-concentratie. Er dient te worden gestreefd naar een hoog normale of iets verhoogde FT4-concentratie, omdat het exogene T4 ook de verlorengene T3 productie door de schildklier moet compenseren.

### I.3.3 Triiodothyronine (T3)

#### I.3.3.1 Fysiologie

Synthese van T3 vindt plaats in de schildklier en grotendeels (80%) in de perifere weefsels vanuit T4 onder invloed van het enzym 5'-deiodase in lever, nier en spier. Bij ernstige ziekte (NTI) wordt uit T4 reverse-T3 gevormd, waardoor T3 in het bloed daalt, meer naarmate de NTI ernstiger is. De halveringstijd van T3 in de circulatie is één dag. Bij het begin van hyperthyreoïdie is T3 eerder verhoogd dan FT4; in ca. 10% van de gevallen vinden we alleen T3 verhoogd: T3-toxicose.

#### I.3.3.2 Indicatie

- Tertiaire diagnostiek bij het vermoeden van een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding bij verlaagde serumconcentraties van TSH en een normale vrij T4 concentratie, bijvoorbeeld T3-thyreotoxicose.
- Bij de diagnostiek van NTI of amiodaronegeïnduceerde schildklierhormoonafwijkingen

#### I.3.3.3 Bepalingmethoden

zie: [http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/3d\\_thyroid.doc](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/3d_thyroid.doc)

Voor de bepaling van totaal T3 zijn twee varianten mogelijk. De klassieke variant maakt gebruik van (bv. met <sup>125</sup>I, een geschikt enzym of een chemoluminescentieverbinding) gemerkt T3 en een specifiek tegen T3 gericht antilichaam dat aan een vaste drager is gekoppeld (bv. een suspensie van paramagnetische deeltjes). Het omgekeerde is ook mogelijk: T3 gekoppeld aan een vaste drager en het anti-T3 gekoppeld met een signaal genererende merker. De intensiteit van het aan de vaste drager gebonden signaal vormt de eigenlijke respons van het systeem. Kenmerkend voor het competitieve principe is de daling van de signaalsterkte bij toenemende concentratie, welke alleen optreedt wanneer het antilichaam in beperkte concentratie aanwezig is (in tegenstelling tot de overmaat antilichaam bij niet-competitieve, immunometrische assays).

Voor de bepaling van vrij T3: zie vrij T4.

#### I.3.3.4 Referentiewaarden

Referentiewaarden voor serum T3 zijn methodeafhankelijk en benaderen meestal 1.2 - 2.7 nmol/l . Referentiewaarden voor FT3-immunoassaymethoden benaderen 3.5-7.7 pmol/l (13).

#### I.3.3.5 Analytische problemen

Analytische problemen kunnen ontstaan door auto-antistoffen of door geneesmiddelen (zie o.a. tabel 3).

### I.3.3.6 Interpretatie

De interpretatie van serum T3-bepalingen is grotendeels reeds onder TSH beschreven.

## I.3.4 Thyreoglobuline (Tg)

### I.3.4.1 Fysiologie

Thyreoglobuline (Tg) is een eiwit dat door schildkliercellen wordt geproduceerd als pro-hormoon. Elk Tg molecuul bevat circa 140 tyrosinemoleculen, die door enzymatische jodering en koppeling T3, T4 en de voorlopers moniodothyronine (MIT) en diiodothyronine (DIT) vormen. Tg wordt door pinocytose door de follikelcel opgenomen, waarna het door lysosomale enzymen wordt afgebroken en als T3 en T4 aan de circulatie afgegeven. In normale omstandigheden komt weinig Tg (meetbaar) in de circulatie terecht. Onder invloed van TSH en stimulerende antistoffen (TSI) stijgt de Tg-concentratie, evenals bij sommige schildklierziekten en de behandeling daarvan.

### I.3.4.2 Indicatie

De vrijwel enige indicatie voor Tg-serumbepalingen is het vervolgen van een patiënt na verwijdering en behandeling van een gedifferentieerd (folliculair en papillair) schildkliercarcinoom. De analytische methoden, referentiewaarden, analytische problemen en interpretatie worden beschreven in de CBO richtlijn "gedifferentieerd schildkliercarcinoom".

[www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept\\_schildkc\\_2006.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_schildkc_2006.pdf)

## I.4. Immunologische diagnostiek bij schildklierpathologie

De bepaling van auto-antistoffen tegen schildklierantigenen werd als eerste gebruikt bij de diagnostiek van auto-immuunstoornissen van de schildklier (AITD), zoals Hashimoto thyreoïditis, het primair myxoedeem en de postpartumthyreoïditis. Auto-immuunziekten van de schildklier of aanleg hiervoor kunnen thans worden aangetoond met de titers van auto-antistoffen gericht tegen het thyroïdperoxidase (TPO), Tg en de TSH-receptor (TBII)(14).

### I.4.1 TSH-receptorantilichamen (TBII)

#### I.4.1.1 Fysiologie

In het serum van patiënten met de ziekte van Graves kunnen verschillende vormen TSH-receptorantilichamen voorkomen, namelijk thyreoïdstimulerende immunoglobulinen (TSAb) en TSH-receptorblokkerende immunoglobulinen (TBAb). Deze antistoffen worden samen TBII genoemd. TBII zijn immunoglobulinen van de IgG klasse en passeren de placenta. De aard van het TSH-R stimulerend effect van TSAb en de verhouding tussen TSAb en TBAb bepalen het biologisch effect. TBII komen bij 70-90% van de onbehandelde patiënten met de ziekte van Graves voor. In de routinediagnostiek kan alleen TBII worden bepaald (14).

#### I.4.1.2 Indicatie

- Ondersteuning van de diagnose M. Graves, wanneer klinische gegevens en scintigrafie onvoldoende duidelijkheid geven.
- In de preconceptionele fase en in de zwangerschap ter inschatting van het risico op neonatale hyperthyreoïdie, zie hoofdstuk 5 van deze richtlijn en de richtlijn Schildklier en Zwangerschap van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie [http://www.nvog.nl/files/34\\_schildklierenzwangerschap.pdf#search=%22richtlijn%20schildklier%20zwangerschap%22](http://www.nvog.nl/files/34_schildklierenzwangerschap.pdf#search=%22richtlijn%20schildklier%20zwangerschap%22)
- Ter ondersteuning van de diagnose Graves'like hyperthyreoïdie na <sup>131</sup>I-therapie bij een multinodulair struma.
- Ter ondersteuning van de diagnose Graves' Ophthalmopathie bij normale serum schildklierhormoon- en TSH-waarden.

#### I.4.1.3 Bepalingsmethoden

zie: [http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/3d\\_thyroid.doc](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/3d_thyroid.doc)

Antistoffen tegen de TSH-receptor (TSH-R) worden bepaald door middel van een competitieve immunochemische methode. Hierbij wordt recombinant humaan TSH-R geïncubeerd met patiëntenserum. Indien er in het serum antistoffen tegen de TSH-R aanwezig zijn zal het gelabeld TSH dat wordt toegevoegd niet meer in staat zijn aan de TSH-R te binden. De aanwezigheid van TSH-R-antistoffen wordt gemeten als inhibitie van TSH binding aan de TSH-receptor. Hoe minder

binding van gelabeld TSH, hoe hoger de concentratie antistoffen in het patiëntenserum. Met behulp van deze methode kunnen TSH-R-antistoffen opgespoord worden. Er kan echter géén onderscheid gemaakt worden tussen functioneel inhiberende en stimulerende TSH-R-antistoffen. De sensitiviteit van deze methoden bij onbehandelde patiënten met de ziekte van Graves is 80 tot 99 procent(15).

#### I.4.1.4 Referentiewaarden

Referentiewaarden zijn afhankelijk van de assay.

#### I.4.1.5 Analytische problemen

Analytische problemen zijn methodeafhankelijk en dienen per methode te worden geverifieerd.

#### I.4.1.6 Interpretatie

De interpretatie van TBII dient te geschieden in combinatie met klinische gegevens en andere biochemische parameters. Het is belangrijk te realiseren dat de specificiteit van TBII voor M. Graves wordt beperkt door het feit dat ook bij andere vormen van AITD en bij multinodulair struma TBII voorkomen (16,17,14).

### I.4.2 Antilichamen tegen TPO

#### I.4.2.1 Fysiologie

Bij AITD kunnen antilichamen tegen TPO en Tg in wisselende frequentie voorkomen. Anti-TPO-antistoffen hebben een complementbindende activiteit en dragen daarom bij aan destructie van schildklierepitheel. De kwantitatieve bepaling van anti-TPO blijkt sensitiever en specifiekere te zijn dan die van anti-microsomale antilichamen en de bepaling van anti-Tg overbodig te maken. Bij 5-15% van de normale bevolking vinden we anti-TPO vaak in lagere titers en vaker bij oudere vrouwen (14).

#### I.4.2.2 Indicatie

- Ondersteuning bij de diagnostiek van AITD
- Inschatting van het risico van manifeste hypothyreoïdie bij subklinische hypothyreoïdie
- Screening voor (toekomstige) AITD bij patiënten met verhoogde kans op AITD
  - (poly)endocriene auto-immuniteit, zoals type 1 diabetes, pernicioze anemie, ziekte van Addison en/of hypogonadisme
  - Syndroom van Down en Turner
- Screening op AITD bij ongewenste infertiliteit

#### I.4.2.3 Bepalingsmethoden

zie: [http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/3d\\_thyroid.doc](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/3d_thyroid.doc)

Over het algemeen wordt gebruik gemaakt van ELISA of agglutinatietechnieken waarbij antistoffen in het serum van de patiënt worden aangetoond door hun binding aan een vaste drager (ELISA plaatje of bolletjes) gecoat met TG of TPO te meten. Er is een grote variabiliteit in de sensitiviteit en specificiteit van de nieuwe methoden, vanwege het gebruik van TPO van verschillende herkomst. Wanneer humane membranen worden gebruikt kan er contaminatie van Tg zijn. Het gebruik van rhTPO voorkomt deze contaminatie, maar de analytische eigenschappen van de assay worden beïnvloed doordat de verschillende TPO preparatiemethoden de antigene structuur kunnen beïnvloeden, leidend tot een grote variabiliteit in referentiewaarden. Anti-TPO assays worden uitgedrukt in internationale units, gebaseerd op de standaard MRC 66/387(14).

#### I.4.3.3 Referentiewaarden

Referentiewaarden zijn afhankelijk van de assay.

#### I.4.3.4 Analytische problemen

Analytische problemen zijn methodeafhankelijk en dienen per methode te worden geverifieerd.

#### I.4.3.5 Interpretatie

Bij AITD kunnen antilichamen tegen TPO en Tg in wisselende frequentie voorkomen. Bij de ziekte van Hashimoto komen deze antilichamen het meest frequent en in hoge titers voor: in circa 90% van de gevallen zijn TPO-antilichamen aanwezig en in 60% Tg-antilichamen(18). Bij de ziekte van Graves komen deze antilichamen minder vaak voor: respectievelijk 60% en 30%. Anti-TPO wordt verder gevonden bij postpartumthyreoïditis, stille/pijnloze thyreoïditis, primaire schildklieratrofie (70-90% positief) en euthyreoïd struma (30-40% positief).

Bij subklinische hypothyreoïdie hebben positieve anti-TPO titers een voorspellende waarde voor het manifest worden van hypothyreoïdie (zie hoofdstuk subklinische hypothyreoïdie)(18).

## I.5. Afbeeldende technieken

### I.5.1 Scintigrafische diagnostiek bij schildklierpathologie

#### I.5.1.1 Fysiologie

Scintigrafische diagnostiek van de schildklier (kwantitatief en/of kwalitatief) berust op het vermogen van het schildklierepithel om jodide op te nemen. Hiervoor kunnen verschillende radiofarmaca worden gebruikt:  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetaat ( $T_{1/2} = 6$  uur),  $\text{Na}^{123}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 13$  uur) of  $\text{Na}^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 8$  dagen). Alle genoemde radiofarmaca worden via de natriumiodide symporter (NIS) in de schildklier cel opgenomen; alleen  $\text{Na}^{123}\text{I}$  en  $\text{Na}^{131}\text{I}$  worden ook georganificeerd. Meestal wordt  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetaat gebruikt vanwege de snellere diagnostiek en de lagere kosten. Uitzonderingen vormen aandoeningen waarbij organificatie van jodium van beslissende betekenis is:  $\text{Na}^{123}\text{I}$  bij de diagnostiek van congenitale hypothyreoïdie en  $\text{Na}^{131}\text{I}$  bij de follow-up van het behandelde schildklier carcinoom.

#### I.5.1.2 Indicatie

- Differentiaaldiagnose thyreotoxicose
- Differentiële diagnostiek bij congenitale hypothyreoïdie (perchloraat test)
- Berekening van de activiteit in het kader van  $\text{Na}^{131}\text{I}$ -therapie
- Follow-up na behandeling van schildklier carcinoom.

#### I.5.1.3 Voorbereiding

Van groot belang is dat rekening wordt gehouden met factoren die de opname van het radiofarmacon door de schildklier storen. Jodiumhoudende medicatie of contrastmiddelen kunnen de jodiumopname ernstig blokkeren. Amiodarone kan de jodiumopname tot zelfs een jaar na toediening storen (zie tabel 4).

Tabel 4. Aanbevolen uitwasperiode na de laatste toediening van de factor die de jodiumopname door de schildklier stoort

<i>Storende factor</i>	<i>Minimale uitwasperiode voorafgaand aan de scintigrafie</i>
amiodarone	1 tot 3 maanden
antiparasitaire middelen	1 week
thyreostatica (thionamiden)	3 dagen
jodiumoplossingen (Lugol, expectorantia)	2 weken
kelp	2 weken
Radiologische contrastmiddelen gebruikt bij	
• angiografie (inclusief CT)	2 tot 4 weken
• cholecystografie (oraal)	1 tot 4 maanden
• myelografie (water-oplosbaar)	2 tot 4 weken
• myelografie (op oliebasis, verouderd)	6 maanden tot 20 jaar
• urografie	2 tot 4 weken
Schildklierhormonen	
• thyroxine (T4)	6 weken
• triiodothyronine (T3)	1 week

### I.5.2 Echografie

Stoornissen in de schildklierhormoonhuishouding gaan vaak gepaard met een vergroting van de schildklier (struma). Echografisch onderzoek levert geen bijdrage in de interpretatie van de stoornis in de schildklierhormoonhuishouding, tenzij sprake is van een uitzonderlijke indicatie:

- het vermoeden van dysgenesie van de schildklier
- door amiodarone geïnduceerde thyreotoxicose (AIT); echografische diagnostiek met Dopplersonderzoek kan helpen onderscheid te maken tussen type 1 AIT (hypervascularisatie

en type 2 AIT (geen hypervascularisatie). Het maken van dit onderscheid heeft behandelingsconsequenties. Zie tevens paragraaf III.2.3.

## Conclusies

Schildklierziekten komen vaak voor, bij vrouwen ongeveer vier maal zo vaak als bij mannen. Bij volwassen vrouwen is de prevalentie van hypothyreoïdie 3,5/1000 en van thyreotoxicose 0,8/1000.

De sensitieve serum TSH-bepaling staat centraal bij de beoordeling of er sprake is van een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding. Een normale TSH-waarde sluit een schildklierfunctiestoornis vrijwel uit (negatief voorspellende waarde 99,7%), met uitzondering van de zeldzame centrale hypothyreoïdie en de zeer zeldzame centrale hyperthyreoïdie.

De bepaling van TSH-receptorantilichamen is van meerwaarde voor de inschatting van het risico op foetale/neonatale hyperthyreoïdie bij M. Graves, en daarvoor zinvol tijdens de preconceptionele fase en in de zwangerschap.

Bij subklinische hypothyreoïdie heeft de aanwezigheid van anti-TPO-antistoffen een voorspellende waarde voor het manifest worden van hypothyreoïdie.

Schildklierscintigrafie heeft een verworven plaats in de diagnostiek bij de volgende indicaties:

- de differentiaaldiagnose thyreotoxicose – als klinische beoordeling geen uitsluitel biedt
- de differentiële diagnostiek bij congenitale hypothyreoïdie (perchloraat test)
- de berekening van de activiteit in het kader van Na<sup>131</sup>I-therapie

Echografie heeft in het algemeen geen plaats bij de beoordeling van een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding, tenzij sprake is van uitzonderlijke indicaties:

- het vermoeden van dysgenese van de schildklier
- een door amiodarone geïnduceerde thyreotoxicose (AIT); echografische diagnostiek met Dopplersonderzoek kan helpen onderscheid te maken tussen een type 1 AIT (hypervascularisatie) en een type 2 AIT (geen hypervascularisatie). Het maken van dit onderscheid heeft behandelingsconsequenties.

Bij subklinische hypothyreoïdie heeft de aanwezigheid van anti-TPO-antistoffen een voorspellende waarde voor het manifest worden van hypothyreoïdie.

## Aanbevelingen

Bij klinische verdenking op een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding wordt allereerst een bepaling van het serum TSH aanbevolen.

Bij een patiënte met M. Graves en zwangerschap(s) wordt ter inschatting van het risico op neonatale/foetale hyperthyreoïdie bepaling van TSH-receptorantilichamen tijdens de preconceptionele fase of tijdens het 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> zwangerschapstrimester aanbevolen.

Naar de mening van de werkgroep kan bij een subklinische hypothyreoïdie de bepaling van anti-TPO-antistoffen worden overwogen en meewegen in de besluitvorming om al of niet te starten met schildklierhormoonsuppletie.

Naar de mening van de werkgroep wordt schildklierscintigrafie aanbevolen bij:

- de differentiaaldiagnose thyreotoxicose – als klinische beoordeling geen uitsluitel biedt;
- de differentiële diagnostiek bij congenitale hypothyreoïdie (perchloraat test);

- de berekening van de activiteit in het kader van Na<sup>131</sup>I-therapie;

Naar de mening van de werkgroep bestaat er bij de beoordeling van een stoornis in de schildklierhormoonhuishouding doorgaans geen indicatie voor echografisch onderzoek. Uitzonderlijke indicaties voor echografie zijn:

- het vermoeden van dysgenese van de schildklier;
- een door amiodarone geïnduceerde thyreotoxicose (AIT); echografische diagnostiek met Dopplersonderzoek kan helpen onderscheid te maken tussen een type 1 AIT (hypervascularisatie) en een type 2 AIT (geen hypervascularisatie). Het maken van dit onderscheid heeft behandelingsconsequenties.

## 1.6. Diagnostiek schildklierfunctiestoornissen bij (ernstige) ziekte

### Wetenschappelijke onderbouwing

Bij (ernstige) ziekte zijn parameters van de schildklierfunctie vaak afwijkend. Bij patiënten die zijn opgenomen op een interne afdeling bedraagt de prevalentie van een lage serum T3-concentratie 50%, die van een lage serum T4-concentratie 15-20% en die van een abnormale (lage of hoge) serum TSH-concentratie 10% (19). Bij patiënten opgenomen op een intensive care afdeling zijn deze percentages nog hoger. Het is waarschijnlijk dat deze veranderingen in de functie van de hypofyse-schildklieras onderdeel zijn van de adaptatie van het organisme tijdens (ernstige) ziekte. Deze veranderingen wijzen dus niet op een schildklierfunctiestoornis en correctie is derhalve niet geïndiceerd.

Het frequent voorkomen van afwijkingen in schildklierfunctieparameters bij patiënten met (ernstige) ziekte die niet lijden aan een schildklierziekte bemoeilijkt uiteraard de diagnostiek bij deze patiëntengroep wanneer er wél klinische verdenking bestaat op een primaire schildklierdisfunctie. Ook in deze situatie sluit een normale TSH-spiegel thyreotoxicose of hypothyreoïdie praktisch uit (20,21).

Bij patiënten met (ernstige) ziekte kan een verhoogde serum TSH-concentratie zowel passen bij "non-thyroidal illness" als bij primaire hypothyreoïdie. De kans op aanwezigheid van een primaire hypothyreoïdie wordt groter naarmate de TSH-spiegel hoger is, maar ook een TSH-spiegel > 20 mU/l sluit "non-thyroidal illness" niet uit (20,22). De combinatie van een verhoogde TSH-spiegel en een lage serum T4-concentratie doet de kans op een primaire hypothyreoïdie stijgen, maar deze combinatie kan ook worden gevonden bij patiënten die herstellen van een (ernstige) ziekte. Voor primaire hypothyreoïdie pleiten ook een hoge ratio van T3 t.o.v. T4 in serum, een lage serum rT3-concentratie en een hoge ratio van vrij T4 t.o.v. T4 resp. van T3 t.o.v. rT3. De tegenovergestelde veranderingen worden gevonden bij "non-thyroidal illness". Er is echter aanzienlijke overlap zodat de "diagnostic accuracy" van elk van deze bevindingen beperkt is (23). Verder is van belang dat bij patiënten met primaire hypothyreoïdie bij een intercurrente acute ziekte de TSH-spiegel kan dalen, tot zelfs in de normale range, vooral bij patiënten die worden behandeld met dopamine of hoge doses glucocorticoïden (24).

Bij een patiënt met een (ernstige) ziekte kan een lage serum TSH-spiegel passen bij hyperthyreoïdie, met name indien de serum vrij T4-concentratie hoog is. Deze combinatie wordt echter ook gezien bij "non-thyroidal illness". Hoe lager de TSH-concentratie is, hoe groter de kans op thyreotoxicose. Bij een serum TSH tussen de 0,1 en 0,4 mU/l is de kans op een hyperthyreoïdie zeer klein, terwijl bij een serum TSH < 0,01 mU/l er vaker sprake zal zijn van hyperthyreoïdie dan van "non-thyroidal illness" (20,22).

Gezien het feit dat de biochemische diagnose hyper- dan wel hypothyreoïdie bij een patiënt met (ernstige) ziekte moeilijk is, is het extra van belang om bij de anamnese en het fysisch diagnostisch onderzoek te letten op aanwijzingen voor een primaire schildklierdisfunctie. De aanwezigheid van hoge concentraties van antilichamen tegen schildklierweefsel in het bloed kan dan behulpzaam zijn. Niet zelden is het echter onmogelijk om een definitieve diagnose van hyper- of hypothyreoïdie te stellen tijdens een periode van (ernstige) ziekte.

### **Aanbeveling**

Gezien het feit dat bij (ernstige) ziekte parameters van de schildklierfunctie vaak afwijkend zijn, is terughoudendheid bij het aanvragen van deze parameters bij deze patiëntengroep gewenst.

**Literatuur**

1. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
3. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068-1072.
4. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 633-637.
5. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 417-421.
6. Wiersinga WM. The value of sensitive TSH measurements in clinical practice. *J Endocrinol Invest* 1986; 9 Suppl 4: 67-76.
7. Wiersinga WM. [The interpretation of the thyroid stimulating hormone (TSH) assay]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1156-1158.
8. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3631-3635.
9. Brokken LJ, Scheenhart JW, Wiersinga WM, Prummel MF. Suppression of serum TSH by Graves' Ig: evidence for a functional pituitary TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4814-4817.
10. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9.
11. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115: 151-162.
12. Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI). Measurement of Free Thyroid Hormones; Approved guideline. CLSI document C45-A [ISBN 1-56238-548-8]. CLSI, Wayne PA, 2004.
13. Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998; 8: 249-257.
14. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem*. 2006; 43: 173-183.
15. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 90-97.
16. Kosugi S, Ban T, Akamizu T, Valente W, Kohn LD. Use of thyrotropin receptor (TSHR) mutants to detect stimulating TSHR antibodies in hypothyroid patients with idiopathic myxedema, who have blocking TSHR antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 19-24.



17. Chiovato L, Santini F, Vitti P, Bendinelli G, Pinchera A. Appearance of thyroid stimulating antibody and Graves' disease after radioiodine therapy for toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 803-806.
18. Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Bech K, Blichert-Toft M, Bliddal H, Date J, et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non-thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991; 9: 245 -254.
19. Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 246-263.
20. Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1214-1222.
21. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J et al. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1368-1371.
22. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996; 42: 188-192.
23. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid* 1995; 5: 435-441.
24. Hooper MJ. Diminished TSH secretion during acute nonthyroidal illness in untreated primary hypothyroidism. *Lancet* 1976; 1: 48-49.

## II. THERAPIE THYREOTOXICOSE

### II.1. Inleiding

Er zijn vele oorzaken van thyreotoxicose (1). Frequente oorzaken zijn de ziekte van Graves, nodulaire schildklieraandoeningen (toxisch multinodulair struma, toxisch adenoom) en thyreoïditis. Omdat de behandeling bij de verschillende vormen van thyreotoxicose verschillend is, is het bij iedere patiënt met thyreotoxicose noodzakelijk om de oorzaak vast te stellen. Hierbij is een schildklierscintigrafie van grote waarde. Dit onderzoek dient derhalve altijd te worden verricht, tenzij de oorzaak van de thyreotoxicose reeds duidelijk is (b.v. bij aanwezigheid van een evidente Graves' ophthalmopathie).

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de patiënt te worden bepaald. In Europa worden verreweg de meeste patiënten primair met thyreostatica behandeld, doch in de Verenigde Staten is primaire behandeling met radioactief jodium of chirurgie ook een frequent gekozen optie. Er is slechts 1 prospectieve, gerandomiseerde studie uitgevoerd, die de 3 behandelingen met elkaar heeft vergeleken voor wat betreft de kwaliteit van leven na de behandeling. Er werden geen verschillen in kwaliteit van leven gevonden tussen de behandelmodaliteiten na 3 jaar follow-up (2). Het belangrijkste argument om bij de ziekte van Graves primair te kiezen voor behandeling met thyreostatica is dat ongeveer 25-50% van de patiënten na behandeling met thyreostatica gedurende 12 tot 18 maanden, na stoppen van de medicatie gedurende langere tijd in remissie blijft met een aanzienlijk kleinere kans op hypothyreoïdie dan na behandeling met radioactief jodium en operatie (1).

Retrospectieve studies (3-5) hebben aangetoond dat de kans op een blijvende remissie na thyreostatische behandeling van patiënten met een ernstige Graves' hyperthyreoïdie en/of een groot struma het kleinst is. De kans op een blijvende remissie is ook kleiner bij patiënten met een hoge titer aan TSH-receptorantilichamen, zoals blijkt uit een retrospectieve (3) en een prospectieve (6) studie. Bij deze patiënten moet primair therapie met radioactief jodium of chirurgie worden overwogen (1). De keus tussen radioactief jodium en chirurgie dient dan samen met de patiënt te worden gemaakt. Het belangrijkste nadeel van chirurgische behandeling is de kans op chirurgische complicaties (recurrensparese, hypoparathyreoïdie), het belangrijkste voordeel is de snelheid waarmee de hyperthyreoïdie blijvend wordt bestreden. Chirurgische behandeling is een goede optie bij patiënten met een groot struma, zeker wanneer er ook sprake is van een Graves' ophthalmopathie. Voordeel van behandeling met radioactief jodium is dat hierbij geen complicaties als recurrensparese en hypoparathyreoïdie voorkomen. Behandeling met radioactief jodium in doseringen zoals gegeven voor de behandeling van hyperthyreoïdie kent geen langetermijn complicaties.

Voor patiënten met een hyperthyreoïdie ten gevolge van een toxisch adenoom of een toxisch multinodulair struma is thyreostatische behandeling weinig attractief omdat deze behandeling levenslang moet worden doorgezet. De hyperthyreoïdie keert vrijwel altijd terug na het stoppen van de thyreostatica. Daarom wordt voor deze patiënten primaire therapie met radioactief jodium of chirurgie aanbevolen. Voor de meeste van deze (oudere) patiënten is behandeling met radioactief jodium een aantrekkelijke optie (7). Bij patiënten met een groot struma, bij wie snelle decompressie is geïndiceerd, is chirurgie aangewezen.

Bij patiënten met hyperthyreoïdie ten gevolge van een nodulaire schildklierziekte wordt, wanneer gekozen wordt voor chirurgie, voorbehandeling met thyreostatica aanbevolen en dit geldt ook wanneer gekozen wordt voor behandeling met radioactief jodium bij oudere patiënten of bij patiënten met cardiale pathologie (7).

Er is geen plaats voor behandeling met thyreostatica of radioactief jodium in geval van een thyreoïditis.

### Aanbevelingen

Alvorens te kiezen voor een vorm van behandeling is het bij iedere patiënt met thyreotoxicose noodzakelijk om de oorzaak vast te stellen. Hierbij is een schildklierscintigrafie van grote waarde.

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de

patiënt te worden bepaald.

Voor de meeste patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie is therapie met thyreostatica een goede optie. Met name bij patiënten met een ernstige Graves' hyperthyreoïdie en/of een groot struma en bij patiënten met een hoge titer aan TSH-receptorantilichamen moet primair therapie met radioactief jodium of chirurgie worden overwogen (na voorbehandeling met thyreostatica). De keus tussen radioactief jodium en chirurgie dient dan samen met de patiënt te worden gemaakt. Bij patiënten met een hyperthyreoïdie ten gevolge van een toxisch adenoom of een toxisch multinodulair struma wordt geadviseerd om als primaire therapie radioactief jodium of chirurgie te kiezen. Gezien de leeftijd van de meeste van deze patiënten is behandeling met radioactief jodium een aantrekkelijke optie. Wanneer vanwege de grootte van het struma snelle decompressie is geïndiceerd, is chirurgie aangewezen. Er is geen plaats voor behandeling met thyreostatica of radioactief jodium in geval van een thyreoïditis.

Patiënten die zijn behandeld voor hyperthyreoïdie met thyreostatica, radioactief jodium of chirurgie dienen jaarlijks controle van de schildklierfunctie te ondergaan gezien de kans op recidief hyperthyreoïdie en de ontwikkeling van hypothyreoïdie.

## II.2. Medicamenteuze therapie bij Graves' hyperthyreoïdie

Graves' hyperthyreoïdie is effectief te bestrijden met thyreostatica (thiamazol of PTU). Bij patiënten met veel klachten kan in de eerste weken van de behandeling een betablokker worden toegevoegd (b.v. propranolol 80 mg per dag of metoprolol 100 mg of atenolol 50 mg per dag).

Met betrekking tot de behandeling met thyreostatica doet zich een aantal vragen voor.

### II.2.1 Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit: Er zijn slechts drie RCT's waarin de effectiviteit van behandeling met thiamazol is vergeleken met die van behandeling met PTU (8-10). Twee van deze studies hebben echter belangrijke wetenschappelijke tekortkomingen. In de studie van Kallner et al. (9) werden geen T3-spiegels gemeten en werd de snelheid van respons niet onderzocht. In de studie van Homsanit et al. (10) was de dosis PTU subtherapeutisch. Slechts in één kleine, prospectieve, gerandomiseerde trial van Nicholas (8) werden de twee middelen vergeleken in therapeutisch equivalente doseringen en op klinisch relevante tijdpunten. Thiamazol leek in deze studie iets effectiever te zijn.

Incidentie bijwerkingen: De incidentie van milde bijwerkingen (rash, gewrichtsklachten, maag-darmbezwaren, smaakverlies) lijkt hetzelfde voor thiamazol als voor PTU (11). Ze treden in 1-5% van de patiënten op. Hetzelfde geldt voor de ernstige bijwerking agranulocytose, die bij 0.1% van de patiënten optreedt. Andere zeldzame, maar ernstige bijwerkingen zoals geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis en ANCA-positieve vasculitis worden vrijwel alleen gezien bij patiënten die worden behandeld met PTU (12).

Therapietrouw: In slechts één kleine RCT is de therapietrouw van 1 dd thiamazol vergeleken met die van 4 dd PTU (8). In dit onderzoek bleek de compliance voor thiamazol hoger dan die voor PTU.

Invloed op de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium: Een viertal retrospectieve (13-16) en 2 prospectieve (17,18) studies hebben aangetoond dat voorbehandeling met PTU de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium verlaagt. Derhalve wordt aangeraden om na PTU voorbehandeling de dosis radioactief jodium met ongeveer 25% te verhogen. In een tweetal retrospectieve studies (15,19) en in een tweetal prospectieve RCT's (20,21) werden geen effecten op de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium aangetoond na voorbehandeling met thiamazol.

## Conclusies

	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om te kunnen concluderen welke van de twee thyreostatica, thiamazol of PTU, het meest effectief is.
<b>Niveau 3</b>	Gezien het minder voorkomen van enkele ernstige bijwerkingen, zoals hepatitis en ANCA-positieve vasculitis, lijkt thiamazol veiliger dan PTU.  C Cooper(12)
	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over therapietrouw tijdens behandeling met thiamazol danwel PTU.
<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat voorbehandeling met PTU de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium vermindert. Er zijn geen aanwijzingen dat dit ook voor thiamazol geldt.  B Andrade(20), Braga(21), Santos(17), Bonnema(18); C Tuttle(13), Hancock(14), Imseis(15), Turton(16), Marcocci(19)

## Overige overwegingen

Een belangrijk voordeel van thiamazol boven PTU is dat het bij een groot aantal patiënten effectief is wanneer er eenmaal daags wordt gedoseerd, terwijl PTU altijd meermalen daags moet worden gedoseerd (22). In de zwangerschap heeft monotherapie met PTU de voorkeur (zie hoofdstuk V.2).

## Aanbevelingen

Behandeling met thiamazol heeft de voorkeur boven behandeling met PTU (behalve in de zwangerschap).

Patiënten die met thyreostatica worden behandeld dienen expliciet (lieft ook schriftelijk) te worden geïnformeerd dat in geval van koorts, zeker wanneer er ook sprake is van keelpijn, het bloedbeeld moet worden gecontroleerd ter uitsluiting van agranulocytose. Gezien het plotselinge ontstaan van agranulocytose heeft routinematige controle van het bloedbeeld geen zin.

### II.2.2 Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit: Een recent Cochrane review (23) bevat een meta-analyse van 12 RCT's waarin de effectiviteit van de beide bovengenoemde regimes met elkaar is vergeleken. In deze studies werd een totaal aantal van 1707 deelnemers geïncludeerd. In 8 van de studies werd carbimazol als thyreostaticum gebruikt met doses tussen 30 en 100 mg carbimazol in de block/replace arm. Thiamazol werd gebruikt in 3 studies met doseringen van 30 tot 60 mg per dag in de block/replace arm. In 1 studie werd zowel PTU als thiamazol gebruikt. De behandelingsduur was 6 maanden in 2 studies, 18 maanden in 4 studies en 12 maanden in de overige trials. De relapse rates na stoppen van de behandeling waren gelijk in beide groepen, 51% in de block/replace groep en 54% in de titratiegroep.

Bijwerkingen: Bovengenoemd Cochrane review bevat ook een meta-analyse van 7 gerandomiseerde clinical trials waarin informatie over bijwerkingen. Een rash kwam twee keer zo vaak voor tijdens block/replace in vergelijking met titratie (10% versus 5%). Agranulocytose kwam voor bij 12 deelnemers op een totaal van 1238. In de block/replace groep waren 9 patiënten met agranulocytose versus 3 patiënten in de titratiegroep, maar dit was niet statistisch significant. Het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen stopte met de behandeling was 16% in de block/replace groep versus 9% in de titratiegroep. Een recente re-analyse (24) van de Cochrane meta-analyse m.b.t. bijwerkingen, met weglaten van 2 studies waarin abnormaal hoge doseringen thyreostatica werden gebruikt, suggereert

dat de incidentie van rash tijdens block/replace slechts marginaal is verhoogd in vergelijking met titratie.

### Conclusie

<b>Niveau 1</b>	De effectiviteit van het block/replace regime en het titratierégime zijn hetzelfde. De incidentie van niet-ernstige bijwerkingen (m.n. rash) is hooguit marginaal verhoogd bij gebruik van het block/replace regime in vergelijking met het titratierégime.  A 1 Abraham(23), Razvi(24)
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Overige overwegingen

Behandeling met het titratierégime heeft als nadeel dat met name in de eerste periode van behandeling vaker schommelingen in schildklierhormoonspiegels voorkomen. Tijdens zwangerschap heeft het titratierégime de voorkeur boven het block/replace regime (zie Hoofdstuk 5.2).

### Aanbeveling

Het block/replace regime en het titratierégime zijn beide goed bruikbaar. Gezien het feit dat bij gebruik van de block/replace methode er minder schommelingen zijn in schildklierhormoonspiegels verdient de block/replace methode de voorkeur.

## II.2.3 Beïnvloedt toediening van L-thyroxine na behandeling met thyreostatica de kans op een remissie?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Vier RCT's (25-28) hebben bestudeerd of het geven van thyroxine na stoppen van therapie met thyreostatica gedurende 12 tot 18 maanden een gunstig effect heeft op de remissiekans na stoppen van de thyreostatica. Dit bleek niet het geval te zijn.

### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Toediening van L-thyroxine na behandeling met thyreostatica beïnvloedt de kans op remissie niet.  B Glinoer(25), Hoermann(26), Nedrebo(27), Mastorakos(28)
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Aanbeveling

Toediening van L-thyroxine na stoppen van behandeling met thyreostatica wordt niet aanbevolen.

## II.2.4 Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans op korte c.q. lange termijn?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Vier RCT's hebben het effect van therapieduur op de remissiekans van Graves' hyperthyreoïdie bestudeerd. Allannic et al. (29) toonden aan dat de relapse rate significant lager was na 18 maanden behandeling vergeleken met 6 maanden behandeling. Daaropvolgende gerandomiseerde studies vonden geen verschillen tussen 12 versus 24 maanden behandeling (30), 6 versus 12 maanden (31) en 18 versus 42 maanden (32).

### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Behandeling langer dan 12 tot 18 maanden lijkt de remissiekans na stoppen van behandeling met thyreostatica niet te verhogen.  B Allannic(29), Garcia-Mayor(30), Weetman(31), Maugendre(32)
-----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Aanbeveling**

Behandeling met thyreostatica dient in het algemeen niet langer dan 12 tot 18 maanden te worden voortgezet. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica in remissie is, wordt geadviseerd om de schildklierfunctie 1x/ 4 maanden te controleren gedurende 1 jaar en daarna jaarlijks. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica recidiveert, wordt behandeling met radioactief jodium of chirurgie aanbevolen. De keus voor één van deze twee opties dient samen met de patiënt te worden gemaakt.

**II.2.5 Welke aanvangsdosis thyreostaticum moet worden gebruikt?**Wetenschappelijke onderbouwing

Reinwein et al. (33) toonden in een grote RCT aan dat bij een startdosis van 10 mg thiamazol 68% van de patiënten binnen 3 weken euthyreoot is versus 83% bij een startdosis van 40 mg ( $p < 0.01$ ). Na 6 weken waren deze percentages 85% en 92% ( $p < 0.01$ ). Page et al. (34) vonden dat een startdosis van 20 mg carbimazol per dag (overeenkomend met 15 mg thiamazol) te laag was bij patiënten met een ernstige vorm van hyperthyreoïdie ( $T_4 > 21 \mu\text{g/dl}$  ( $270 \text{ nmol/l}$ )), terwijl deze dosis wel effectief was bij minder ernstige hyperthyreoïdie. Een startdosis van 40 mg carbimazol (overeenkomend met 30 mg thiamazol) was ook bij de meeste patiënten met ernstige hyperthyreoïdie effectief.

**Conclusie**

<b>Niveau 3</b>	Een startdosis van 30 mg thiamazol per dag leidt tot een snelle remissie van de hyperthyreoïdie bij verreweg de meeste patiënten met hyperthyreoïdie. B Reinwein(33), Page(34)
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Aanbeveling**

Bij patiënten met hyperthyreoïdie wordt aanbevolen met 1x daags 30 mg thiamazol per dag te starten. Bij patiënten met veel klachten kan in de eerste weken van de behandeling een bètablokker worden toegevoegd (b.v. propranolol 80 mg per dag of metoprolol 100 mg of atenolol 50 mg per dag).

**II.3 <sup>131</sup>Itherapie bij Graves' hyperthyreoïdie****II.3.1 Wanneer is radioactief jodium als secundaire therapie geïndiceerd?**Wetenschappelijke onderbouwing

Bestaande nationale en internationale richtlijnen met betrekking tot behandeling van Graves' hyperthyreoïdie met radioactief jodium (<sup>131</sup>I) zijn niet evidence based. Gerandomiseerd onderzoek is schaars. Uit vele cohortonderzoeken en case-control studies is wel gebleken dat <sup>131</sup>I-therapie zowel na medicamenteuze als na chirurgische behandeling een effectieve en veilige optie is om hyperthyreoïdie te genezen (35,36).

*Bijwerkingen en veiligheid*

De belangrijkste bijwerking van radioactief jodium is de inductie van permanente hypothyreoïdie. De kans hierop op korte termijn is afhankelijk van de toegediende dosering. Rond 2-4 maanden na <sup>131</sup>I-therapie treedt bij circa 10% van de behandelde patiënten een passagère hypothyreoïdie op, die binnen 2 maanden reversibel is (37). Ook wanneer euthyreoïdie wordt bereikt, kan later alsnog hypothyreoïdie ontstaan, met een incidentie van 2-3% per jaar (38,39).

De kans op maligniteiten of teratogene effecten neemt na <sup>131</sup>I-behandeling niet toe. Waargenomen verhoogde sterfterisico's hangen samen met de ziekte van Graves, niet met de gekozen therapievorm (40). Dit alles is voor kinderen niet met zekerheid te stellen, vanwege de relatief geringe aantallen behandelingen die bij kinderen zijn uitgevoerd (enkele duizenden, versus meer dan 2 miljoen bij volwassenen); er bestaan echter geen aanwijzingen voor het tegendeel (41).

<sup>131</sup>I-behandeling is absoluut gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding, ter voorkoming van schade aan de schildklier van het kind (42).

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Behandeling met $^{131}\text{I}$ is een effectieve behandelingsvorm voor patiënten met Graves' hyperthyreoïdie. B Gomez(43), Ward(44), Kaplan(45), Vestergaard(46)
<b>Niveau 4</b>	Zwangerschap en borstvoeding vormen absolute contra-indicaties voor behandeling met $^{131}\text{I}$ . D Stoffer(42), Stabin(47)

## Aanbevelingen

$^{131}\text{I}$  moet worden overwogen bij alle patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie die niet in remissie zijn na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica.

$^{131}\text{I}$  is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding.

## Overige overwegingen

Een overweging (die in de literatuur overigens nauwelijks wordt genoemd) om primair voor medicamenteuze therapie te kiezen en niet voor  $^{131}\text{I}$ -behandeling, is dat daarmee de stralingsdosis op de bevolking als geheel wordt gereduceerd.

### II.3.2 Is er een optimale dosering, c.q. geabsorbeerde dosis $^{131}\text{I}$ met betrekking tot de kans op remissie van de hyperthyreoïdie en met betrekking tot het vermijden van het ontstaan van hypothyreoïdie?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Het begrip 'optimale dosering' wordt verschillend geïnterpreteerd: ófwel de dosering die na één  $^{131}\text{I}$ -behandeling de grootste kans geeft op euthyreoïdie, ófwel de dosering die na één  $^{131}\text{I}$ -behandeling de grootste kans geeft om de hyperthyreoïdie te cureren (waarbij zowel euthyreoïdie als hypothyreoïdie als gewenste behandelingsresultaten worden gezien) (48,49). De eerste aanpak leidt tot meer recidieven (tot 30%), de tweede tot een hoger percentage hypothyreoïdie (afhankelijk van de dosering tot 90%) die levenslange substitutie met levothyroxine noodzakelijk maakt. Door 80% van de behandelaars in Europa wordt euthyreoïdie gezien als de gewenste uitkomst van  $^{131}\text{I}$ -behandeling (50).

In de praktijk van de  $^{131}\text{I}$ -therapie wordt gekozen tussen twee verschillende doseringsmethoden: de geïndividualiseerde of de vaste dosering. Onafhankelijk van de gekozen doseringsmethode neemt de recidiefkans toe in geval van een groot schildkliervolume, een hoge jodiumuptake, een hoge jodiumturnover en hogere ziekteactiviteit (hogere titers van TRAb, hogere concentraties FT4 en lagere concentraties van TSH) (51-54).

Bij de geïndividualiseerde dosering wordt op enigerlei wijze gecorrigeerd voor het schildkliervolume, de jodiumuptake en soms ook de biologische halveringstijd van  $^{131}\text{I}$  in de schildklier. Methodologische aspecten (zoals optimale techniek voor meting van het schildkliervolume en timing van de jodiumuptakemeting) en biologische variaties die samenhangen met verschillen in ziekteactiviteit (instabiliteit van de jodiumuptake en van serumconcentraties van FT4, TSH en TRAb) compliceren deze meer sofistische benadering van de doseringsproblematiek. Bij een vaste dosering wordt veelal uitgegaan van een dosis van 370 MBq, die naar beneden of naar boven wordt aangepast bij een uitgesproken klein (<20 ml), resp. groot (>60 ml) schildkliervolume (51,55). De vaste dosering geeft meer zekerheid omtrent de uitkomst, wanneer een relatief hoge dosis  $^{131}\text{I}$  wordt gegeven met het oogmerk de kans op een recidief zo laag mogelijk te houden.

Wanneer de *geabsorbeerde stralingsdosis* het uitgangspunt is voor de  $^{131}\text{I}$ -dosering wordt weliswaar een andere doseringsformule gehanteerd (56), maar geen wezenlijk andere uitgangspunten. Een geabsorbeerde dosis van >250 Gy leidt in de regel tot een hoog remissiepercentage. De kans op het ontstaan van hypothyreoïdie is daarbij groot; deze neemt nog verder toe bij een klein schildkliervolume en een relatief bescheiden verhoging van de jodiumturnover.

Wanneer hypothyreoïdie de gewenste uitkomst van de behandeling is (bijvoorbeeld in geval van ernstige allergische reactie op thyreostatica, of snelle zwangerschapswens), kan een ablatieve dosering  $^{131}\text{I}$  worden toegepast (57).

Gerandomiseerde onderzoeken tonen geen verschillen in uitkomst tussen geïndividualiseerde en vaste doseringsmethoden, die dan ook als gelijkwaardig dienen te worden gezien (51,58,55). De keuze voor een bepaalde doseringsstrategie zal in de praktijk in goed overleg tussen de internist/endocrinoloog, de nucleair geneeskundige en de patiënt worden bepaald. Goede voorlichting over de kans op recidief, c.q. snelle hypothyreoïdie, alsook van de consequenties daarvan (vervolgbehandeling met  $^{131}\text{I}$ , levenslang levothyroxinegebruik) is daarbij essentieel.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Naar keuze kan $^{131}\text{I}$ -behandeling worden uitgevoerd met een vaste of met een geïndividualiseerde dosering.  A Leslie(51), Jarlov(55) B Howarth(58)
<b>Niveau 3</b>	Met een ablatieve dosis $^{131}\text{I}$ kan binnen twee maanden hypothyreoïdie worden bereikt.  C Metso(57)
<b>Niveau 3</b>	Na $^{131}\text{I}$ -therapie treedt in circa 10% een passagère hypothyreoïdie op, die binnen 2 maanden reversibel is.  C Connell(37)

### Aanbevelingen

Bij de behandeling met  $^{131}\text{I}$  is een geïndividualiseerde of een vaste doseringsmethode naar keuze toepasbaar.

Voor het vaststellen van de therapeutische dosering  $^{131}\text{I}$  dient de patiënt te worden voorgelicht over de mogelijke uitkomsten en de consequenties daarvan.

Bij patiënten die na  $^{131}\text{I}$ -therapie hypothyreoot zijn geworden, dient bepaling van TSH (na staken van L-thyroxine behandeling) zes maanden na  $^{131}\text{I}$ -therapie te worden herhaald, teneinde passagère hypothyreoïdie uit te sluiten en onnodige levenslange substitutietherapie te voorkomen.

### Overige overwegingen

#### Schildkliervolume

- Een betrouwbare meting van het schildkliervolume kan bij patiënten met de ziekte van Graves worden verricht met MRI of echografie; echografie is van deze technieken de goedkoopste en meest beschikbare. Schildklierscintigrafie levert een niet-systematische meetfout op van gemiddeld 30% (59-61). Schildklierscintigrafie is wel van grote waarde om de oorzakelijke aandoening (diffuus of toxisch nodulair struma) bij patiënten met hyperthyreoïdie vast te stellen (62).
- Een vaste dosering per gram schildklierweefsel, zoals veelal wordt gehanteerd, is niet rationeel. Bij een schildkliervolume >60 ml neemt de recidiefkans sterk toe en bij een volume <20 ml de kans op hypothyreoïdie (54,55,63,64). Aangezien een groter schildkliervolume ook bij thyreostatische medicatie de recidiefkans vergroot, speelt negatieve patiëntselectie een rol bij  $^{131}\text{I}$ -therapie (65).

#### Jodium-131-uptake en kinetiek

- Meting van de jodiumuptake vindt in de regel 24 uur na toediening van een proefdosis plaats. Aanvullende meting op een vroeger tijdstip (4 dan wel 6 uur) is zinvol omdat dan ook de snelheid van de jodiumturnover kan worden vastgesteld. Deze is sterk bepalend voor de therapie-uitkomst: hoe hoger de turnover des te groter het recidiefrisico, en hoe lager de turnover des te groter de kans op hypothyreoïdie (48,53,66).
- De jodiumuptake kan bij een patiënt met de ziekte van Graves binnen enkele dagen of weken aanmerkelijke variaties vertonen, met consequenties voor de berekening van de benodigde therapeutische dosis  $^{131}\text{I}$  (53).
- Het belangrijkste deficit van de meeste gangbare benaderingen (vaste of geïndividualiseerde dosering,  $^{131}\text{I}$ -dosering of geabsorbeerde stralingsdosis) is het negeren van individuele verschillen



in biologische halveringstijd van  $^{131}\text{I}$  in de schildklier (48,53,66,67). Er zijn nog onvoldoende data gepubliceerd om hiervoor adequaat te kunnen compenseren.

#### *Adjuvante behandelingsmogelijkheden*

Gebruik van lithiumcarbonaat in combinatie met  $^{131}\text{I}$  leidt tot een langduriger retentie van  $^{131}\text{I}$  in de schildklier en daardoor tot een verhoogd therapie-effect (68,69). De kwantitatieve relatie tussen de lithiumdosering en verlenging van de jodiumretentie is tot op heden niet vastgesteld.

Gebruik van 'koud' jodium ( $^{127}\text{I}$ ) na de toediening van  $^{131}\text{I}$  leidt via het Wolff-Chaikoff effect tot een langduriger retentie van  $^{131}\text{I}$  in de schildklier en daardoor tot een verhoogd therapie-effect (70). Ook hier kan echter geen kwantitatieve relatie worden aangegeven.

#### **ALARA**

De geïndividualiseerde dosering voldoet aan het medisch-ethische *ALARA-principe* ('as low as reasonably achievable'), waarmee wordt aangeduid dat bij medische stralingstoepassingen de stralingsdosis zo laag moet zijn als redelijkerwijs haalbaar is, zonder dat het behandeldoel daaraan ondergeschikt wordt gemaakt (71). In sommige Europese landen (bijv. Duitsland) is een geïndividualiseerde dosisberekening daarom wettelijk verplicht; dit is in Nederland niet het geval.

#### **Conclusies**

<b>Niveau 2</b>	Echografie en MRI zijn de enige accurate methoden voor meting van het schildkliervolume bij patiënten met de ziekte van Graves. B Miccoli(60), Van Isselt(59)
<b>Niveau 3</b>	Factoren als de dosering van $^{131}\text{I}$ per gram schildklierweefsel, snelheid van de jodiumturnover, ziekteactiviteit, en adjuvante behandeling met lithium en 'koud' jodium beïnvloeden de uitkomst van $^{131}\text{I}$ in wisselende mate. Deze factoren zijn kwantitatief onvoldoende onderzocht om er effectieve dosisaanpassingen op te kunnen baseren. C Moka(70), Bogazzi(68), Bal(69)
<b>Niveau 3</b>	De jodiumuptake vertoont bij het merendeel van de patiënten met Graves' hyperthyreoïdie op termijn van enkele dagen of weken aanmerkelijke variaties. B Van Isselt(53)

#### **Aanbevelingen**

Echografie is de aanbevolen methode voor meting van het schildkliervolume bij patiënten met Graves' hyperthyreoïdie.

Aanbevolen wordt om bij Graves' hyperthyreoïdie de  $^{131}\text{I}$ -therapie zo kort mogelijk na de uptakemetingen uit te voeren (bij voorkeur direct aansluitend).

Wanneer snel een definitief effect van  $^{131}\text{I}$ -therapie wordt nagestreefd, is een ablatieve dosis  $^{131}\text{I}$  aangewezen. Daartoe wordt een verdubbeling van de regulier gekozen dosering aanbevolen.

### **II.3.3 Wat is het nut van vóór- resp. nabehandeling met thyreostatica?**

#### *Voorbehandeling*

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Behandeling met  $^{131}\text{I}$  kan met of zonder voorbehandeling met thyreostatica plaatsvinden. In Nederland en elders in Europa wordt Graves' hyperthyreoïdie meestal primair medicamenteus behandeld en wordt als secundaire therapie vaak gekozen voor  $^{131}\text{I}$ . In de meeste centra wordt voorafgaande aan de behandeling met  $^{131}\text{I}$  de patiënt euthyreoot gemaakt door middel van voorbehandeling met thyreostatica.

Een voordeel van medicamenteuze voorbehandeling is dat de kans op een verergering en klachten van thyreostatica na  $^{131}\text{I}$ -therapie hiermee kleiner wordt. Dit gegeven is vooral van betekenis bij de

behandeling van oudere patiënten met een cardiologische voorgeschiedenis; ook andere ondersteunende medicamenteuze therapie is bij hen van betekenis (72). Jonge patiënten met een milde hyperthyreoïdie kunnen ook zonder voorbehandeling met  $^{131}\text{I}$  worden behandeld.

#### Invloed op de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium

In een viertal retrospectieve onderzoeken (13-16) en twee prospectieve onderzoeken (17,18) werd aangetoond dat voorbehandeling met PTU de effectiviteit van  $^{131}\text{I}$ -behandeling verlaagt, zelfs wanneer de PTU 15 dagen vóór de  $^{131}\text{I}$ -behandeling werd gestaakt (Santos 2004).

In twee retrospectieve studies (15,19) en een drietal prospectieve RCT's (20,21,73) werden na voorbehandeling met thiamazol, mits deze medicatie kortdurend wordt gestaakt, geen effecten aangetoond op de effectiviteit van behandeling met  $^{131}\text{I}$ . Aanbevolen wordt om het gebruik van thiamazol minimaal 3-5 dagen vóór de  $^{131}\text{I}$ -therapie te staken, ter vermijding van verminderde jodiumopname in de schildklier met als gevolg verminderde effectiviteit van de therapie (74-76).

#### Overige overwegingen

Wanneer  $^{131}\text{I}$ -uptakemetingen worden gebruikt voor de berekening van de therapeutische dosis  $^{131}\text{I}$ , is het van belang dat de omstandigheden met betrekking tot (stoppen van) de medicatie tijdens de uptakemetingen en de feitelijke uitvoering van de therapie identiek zijn. Dit kan worden bereikt door de therapie direct aansluitend aan de uptakemetingen uit te voeren (53).

#### Nabehandeling

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Wanneer de inname van thyreostatica direct na de  $^{131}\text{I}$ -therapie wordt hervat, neemt het effect van  $^{131}\text{I}$ -behandeling af (19). De invloed hiervan is aanmerkelijk te reduceren door de medicatie pas ongeveer 4 dagen na de  $^{131}\text{I}$ -therapie te hervatten. Nabehandeling met thyreostatica voorkomt een recidief van thyreotoxische klachten en symptomen voortkomend uit het relatief traag intredende effect van  $^{131}\text{I}$  (39). Bij het overgrote deel van de patiënten wordt het definitieve effect van  $^{131}\text{I}$ -behandeling binnen 3 maanden bereikt.

#### Overige overwegingen

Omtrent al dan niet discontinueren van levothyroxine bestaan weinig gegevens in de literatuur. Het is in geval van combinatietherapie voor de patiënt eenvoudiger om alle medicatie gelijktijdig te stoppen en te hervatten.

#### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	<p>Voorbehandeling met PTU vermindert de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium, zelfs wanneer de PTU 15 dagen voor de <math>^{131}\text{I}</math>-therapie wordt gestaakt. Er zijn geen aanwijzingen dat dit ook voor thiamazol geldt, mits de medicatie kortdurend wordt onderbroken.</p> <p>B Andrade(20), Körber(73), Braga(21), Santos(17), Bonnema(18); C Tuttle(13), Hancock(14), Imseis(15), Turton(16), Marcocci(19)</p>
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Aanbevelingen

Als medicamenteuze voorbehandeling voor  $^{131}\text{I}$ -therapie heeft thiamazol de voorkeur boven PTU.

Medicamenteuze therapie met thiamazol (c.q. een combinatietherapie van thiamazol en levothyroxine) dient minimaal 3-5 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de  $^{131}\text{I}$ -behandeling te worden onderbroken.

Indien met PTU wordt voorbehandeld, dient de medicatie >15 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de  $^{131}\text{I}$ -behandeling te worden onderbroken.

Geadviseerd wordt het gebruik van thyreostatica (c.q. de combinatietherapie van thyreostatica en levothyroxine) tot 3 maanden na  $^{131}\text{I}$ -behandeling te continueren, teneinde een recidief van klachten en symptomen te voorkomen. Dit geldt met name voor oudere patiënten met cardiovasculaire morbiditeit.

## II.4. Chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie

### II.4.1 Indicatie voor chirurgische behandeling voor hyperthyreoïdie

De behandeling van hyperthyreoïdie heeft tot doel de klinische symptomen te behandelen, de euthyreotische status te bereiken en deze te handhaven, met minimale morbiditeit en mortaliteit en tegen redelijke kosten.

Het voordeel van chirurgie is dat de behandeling snel resultaat geeft en weefsel voor PA onderzoek levert. De morbiditeit is laag bij ervaren chirurgen. Echter bij verwijdering van onvoldoende schildklierweefsel kan de hyperthyreoïdie persisteren of na aanvankelijk succes terugkeren. Anderzijds veroorzaakt een (near) totale thyreoïdectomie zeker hypothyreoïdie.

In een Zweedse gerandomiseerde studie bleken patiënten met de ziekte van Graves na behandeling ook op de lange termijn een verminderde kwaliteit van leven te hebben, maar deze verschilde niet tussen de verschillende behandelingsmodaliteiten medicamenteus, met radioactief jodium of chirurgisch (77,78)

Absolute indicaties voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie (d.w.z. behandeling met radioactief jodium is geen alternatief):

- Hyperthyreoïdie in combinatie met een verdachte of maligne nodus
- Noodzaak tot snel ingrijpen, bij ernstige mechanische bezwaren of (zeldzaam) bij grote bloedflow door de schildklier die tot ernstige shunting leidt
- Therapieresistentie voor thyreostatica en radioactief jodium (zeldzaam)

Overige indicaties voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie (d.w.z. behandeling met radioactief jodium als alternatief overwegen):

- Ernstige allergische reactie op of intolerantie voor thyreostatica
- Toxisch multinodulair struma of autonome toxische nodus
- Ziekte van Graves: in geval van ernstige hyperthyreoïdie, groot struma of persistente hyperthyreoïdie na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica

### Aanbeveling

Bij bovenstaande indicaties wordt chirurgische behandeling aanbevolen (absolute indicaties) dan wel dient chirurgische behandeling te worden overwogen (relatieve indicaties).

### II.4.2 Voorbereiding op een thyreoïdectomie

Een goede medicamenteuze voorbereiding is belangrijk, omdat deze de kans op complicaties in belangrijke mate verkleint (79,80). Het streven hierbij is het bereiken van euthyreoïdie. Doorgaans kan dit met thyreostatica, maar wanneer haast is geboden, is een gecombineerde behandeling met thyreostatica, kaliumjodide en bètablokkers, eventueel aangevuld met hydrocortison, aangewezen (Tabel 5) (Ross DS. Surgery in the treatment of hyperthyroidism. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)). Indien een patiënt allergisch is voor thyreostatica, rest slechts behandeling met kaliumjodide en/of bètablokkers (79-81). Kaliumjodide vermindert de oxidatie en organificatie van jodium (het Wolff-Chaikoff effect) en remt ook de afgifte van de schildklierhormonen T3 en T4.

Tabel 5 Preoperatieve voorbereiding van een patiënt met hyperthyreoïdie

standaardvoorbereiding	voorbereiding van een patiënt met	
	allergie voor thyreostatica***	thyreotoxische crisis**
thyreostatica tot euthyreoïdie is bereikt	<p>β-blokker tot de hartfrequentie bij inspanning &lt; 80/min bedraagt: propranolol 80-240 mg/dag</p> <p>jodide: 10-14 dagen preoperatief toevoegen: KI 50-250 mg 3 dd (1-5 druppels solutio iodi spirituosa) of solutio iodi aquosa (Lugols-oplossing) 0,1-0,3 ml 3 dd (3-5 druppels)</p>	<p>hoge doses thyreostatica; propylthiouracil 200-250 mg 6 dd of strumazol 20 mg 6 dd</p> <p>jodide: KI 400 mg 4 dd (8 druppels solutio iodi spirituosa); nota bene: de eerste dosis thyreostatica moet tenminste 1 h vóór toediening van de KI gegeven worden</p> <p>β-blokker: propranolol 60-80 mg 4 dd; overweeg: hydrocortison: bolus 200 mg i.v., gevolgd door 100 mg 3 dd gedurende enkele dagen; bij klinisch herstel snel afbouwen en staken</p> <p>algemeen: behandeling van luxerende ziekte; liever geen salicylaten; nota bene: mogelijk worden T4 en T3 verdrongen van de bindende eiwitten</p>

KI = kaliumjodide.  
\*Bron: Ross DS. Surgery in the treatment of hyperthyroidism. www.uptodate.com.

### II.4.3 Potentiële complicaties van chirurgie

Bij chirurgie dient rekening te worden gehouden met de complicaties. Een goede kennis van de anatomie en de variaties is elementair. Bij ligatie van de bovenpool is de externe tak van de nervus laryngeus superior at risk en dient de arteria thyroidea dicht op het schildklierkapsel te worden doorgenomen, vaak in meerdere stapjes. De zenuw is klein en het wordt niet aanbevolen om de zenuw te identificeren. Letsel van de zenuw geeft problemen om hoge tonen te halen en snelle vermoeidheid van de stem kan optreden. Patiënten, die voor hun beroep afhankelijk zijn van hun stem, ondervinden hier hinder van. Het verloop van de nervus laryngeus recurrens is variabel voornamelijk in de relatie met de arteria thyroidea inferior. Voorts kan de zenuw zich voor intrede in de larynx splitsen. Het is dan ook van belang om de zenuw na identificatie zorgvuldig te vervolgen en eerder aftakkingen te sparen. Letsel kan leiden tot onvermogen om de stemband te adduceren naar de midlijn, leidend tot heesheid, tijdelijke aphonie en laryngospasme. Bilateraal letsel kan leiden tot respiratoire distress, welke een intubatie noodzakelijk kan maken. Hypoparathyreoïdie kan tijdelijk of blijvend zijn. De vascularisatie van de bijschildklieren is precair. Dissectie van de schildklier dicht op het kapsel vermindert de kans op letsel aan de vascularisatie van de bijschildklieren. Nabloeding na operatie is zeldzaam, maar kan levensbedreigend zijn, aangezien een zich snel uitbreidende bloeding kan leiden tot luchtwegcompressie.

Chirurgie voor hyperthyreoïdie vereist uitstekende kennis van de anatomie en een uiterst zorgvuldige dissectietechniek om de kans op complicaties te minimaliseren.

### Aanbeveling

Chirurgie voor hyperthyreoïdie dient te worden uitgevoerd door chirurgen met een specifieke belangstelling en ervaring in schildklierchirurgie. Gezien de lage frequentie van thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie wordt verwijzing aanbevolen naar een chirurg, die minimaal 10-15 schildklieroperaties per jaar verricht.

### II.4.4 Hoe uitgebreid dient de chirurgie te zijn?

Het doel van chirurgie voor hyperthyreoïdie is het verwijderen van het weefsel dat ten grondslag ligt aan de ziekte en tegelijkertijd achterlaten van een voldoende grote schildklierrest om euthyreoïdie te bereiken zonder recidief hyperthyreoïdie te veroorzaken. Chirurgie is succesvol in de meeste patiënten met een laag recidiefpercentage (79). De uitgebreidheid van de chirurgie staat ter discussie. Een (near) totale thyreoïdectomie leidt tot hypothyreoïdie in alle patiënten. Een goede indicatie hiervoor zijn patiënten met een hyperthyreotisch (multi) nodulair struma. Voorts contra-indicaties voor radioactief jodiumbehandeling en levensbedreigende reacties op thyreostatica, zoals vasculitis, agranulocytose of leverfalen. Bovendien bij degenen, waarbij een re-operatie onwenselijk is. Waarschijnlijk is (near) totale thyreoïdectomie bij alle patiënten met een ernstige hyperthyreoïdie een goede keus.

Voor de meeste patiënten en zeker bij milde hyperthyreoïdie is een subtotaal thyreoïdectomie afdoende. Hypothyreoïdie kan ook optreden na subtotaal thyreoïdectomie en is afhankelijk van de hoeveelheid achtergelaten schildklierweefsel en de auto-immuunactiviteit. Achterlaten van 4-7 gram schildklierweefsel lijkt een goede maat voor het bereiken van een euthyreotische status. Bij achterlaten van meer weefsel is er een groter risico van persisterende of recurrende hyperthyreoïdie en bij achterlaten van minder weefsel is er een grotere kans op hypothyreoïdie (82,83).

Totale thyreoïdectomie leidt in sommige studies tot meer postoperatieve complicaties (9,10), maar blijvende morbiditeit komt zelden voor en verschilt niet significant tussen totale en subtotaal thyreoïdectomie. Vooral tijdelijke hypoparathyreoïdie komt frequent voor. Deze complicatie is afhankelijk van de complexiteit van de operatie en treedt relatief vaak op na thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie (83-86). Bij een subtotaal thyreoïdectomie kan gekozen worden voor achterlaten van een rest aan beide kanten (bilateraal subtotaal) of een lobectomie met isthmusresectie aan een zijde en een subtotaal hemithyreoïdectomie contralateraal (Hartley-Dunhill procedure). De resultaten verschillen niet tussen beide procedures in 2 studies (86,87), maar de laatste operatie geeft potentieel minder risico op bilaterale complicaties, omdat een iets grotere rest kan worden achtergelaten. Bovendien hoeft bij persisterende of recidief ziekte maar 1 zijde te worden geëxploreerd. In een recente studie werden wel verschillen gevonden: minder recidief hyperthyreoïdie in de Hartley-Dunhill groep ten koste van meer tijdelijke hypoparathyreoïdie (88).

In algemene termen is een thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie meer risicovol dan voor nodulaire schildklierafwijkingen, omdat de schildklier meer gevasculariseerd is bij de ziekte van Graves. Het primaire doel van chirurgie voor hyperthyreoïdie is wellicht meer het vermijden van recidiefziekte dan het bereiken van een euthyreotische status. Vooral als men de indicatie voor chirurgie beschouwt (zie boven). Totale thyreoïdectomie lijkt veilig te kunnen worden gedaan door endocriene chirurgen.

Samenvattend: De uitgebreidheid van thyreoïdectomie is afhankelijk van meerdere factoren. Tijdelijke hypoparathyreoïdie komt vaak voor. Blijvende morbiditeit is zeldzaam. (Near) totale resecties hebben in sommige studies meer morbiditeit.

### Aanbevelingen

Indien besloten wordt tot chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie is (near) totale thyreoïdectomie geïndiceerd voor:

- hyperthyreotisch (multi)nodulair struma
- contra-indicaties voor radioactief jodium-behandeling
- levensbedreigende reacties op thyreostatica, zoals vasculitis, agranulocytose of leverfalen
- als een reoperatie onwenselijk is
- ernstige hyperthyreoïdie.

Indien gekozen wordt voor een subtotaal resectie van de schildklier verdient een lobectomie met isthmusresectie met contralaterale subtotaal resectie de voorkeur, waarbij 4-7 gram schildklierweefsel wordt achtergelaten (max. 1x1x2,5 cm).

### Literatuur

1. Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *Clinical Review. BMJ* 2006; 332: 1369-1373.
2. Ljunggren JG, Torring O, Wallin G, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998; 8: 653-659.
3. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-375.
4. Chowdhury TA, Dyer PH. Clinical, biochemical and immunological characteristics of relapsers and non-relapsers of thyrotoxicosis treated with anti-thyroid drugs. *J Intern Med* 1998; 244: 293-297.

5. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (3): 1038-1042.
6. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8(2): 119-124.
7. Hermus AR, Huysmans DA. Drug therapy: Treatment of Benign Nodular Thyroid Disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1438-1447.
8. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976.
9. Kallner G, Vitols S, Ljunggrenn JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996; 239: 525-529.
10. Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 54: 385-390.
11. Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Farah CS. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 1989; 297: 216-219.
12. Cooper DS. The side-effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457-467.
13. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995; 5: 243-247.
14. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 425-430.
15. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-687.
16. Turton DB, Silverman ED, Shakir KM. Time interval between the last dose of propylthiouracil and I-131 therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 810-814.
17. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 525-530.
18. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before <sup>131</sup>I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4439-4444.
19. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, et al. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 513-520.
20. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3488-3493.

21. Braga M, Walpert N, Burch Hb, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid* 2002; 12: 135-139.
22. He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al. Comparison of single daily dose methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 676-681.
23. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 2.
24. Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SHS. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 783-786.
25. Glinoeer D, de Nayer P, Bex M. Effects of L-thyroxine administration TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 475-483.
26. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, Reschke K, Hackenberg K, Dettmann J, Prehn B, Hirche H, Mann K. Relapse of Graves'disease after succesful outcome of antithyroid drug therapy: results of a randomized study on the use of thyroxine. *Thyroid* 2002; 12: 1119-1128.
27. Nedrbro BG, Holm P, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 583-9.
28. Mastorakos G, Doufas AG, Mantoz E, Mantoz J, Koutras DA. T4 but not T3 administration is associated with increased recurrence of Graves' disease after successful medical therapy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 979-984.
29. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.
30. Garcia-Mayor RVG, Paramo C, Luna-Cano R, Perez Mendez LF, Galofre JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and Trab determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 815-820.
31. Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetica susceptibitily on relapse. *Q J Med* 1994; 87: 337-341.
32. Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 127-132.
33. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1516-1521.
34. Page SR, Sheard CE, Herbert M, Hopton M, Jeffcoate WJ. A comparison of 20 or 40 mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 511-516.
35. Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: What have we learned after 50 years? *J Nucl Med* 1993; 34: 1638-1641.

36. Solomon DH. Treatment of Graves' hyperthyroidism. In: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: JB Lippincott, 1986: 987-1014.
37. Connell JM, Hilditch TE, McCrudden DC, Alexander WD. Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Br J Radiol* 1983; 56: 309-313.
38. Greenspan FS. The thyroid gland. In: FS Greenspan, GJ Strewler, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*. Stamford: Appleton & Lange, 1997: 192-262.
39. Harbert JC. Radioiodine therapy of hyperthyroidism. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, editors. *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. New York: Thieme Medical Publishers, 1996: 951-974.
40. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338: 712-718.
41. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-4233.
42. Stoffer SS, Hamburger JI. Inadvertent <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17: 146-149.
43. Gomez JM, Gomez N, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurieta E, et al. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61: 184-191.
44. Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van-Vliet G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med*. 1999; 22: 132-139.
45. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205-223.
46. Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine treatment of recurrent hyperthyroidism in patients previously treated for Graves' disease by subtotal thyroidectomy. *J Intern Med*. 1992; 231: 13-17.
47. Stabin MG, Breitz HB. Breast milk excretion of radiopharmaceuticals: mechanisms, findings, and radiation dosimetry. *J Nucl Med* 2000; 41: 863-873.
48. Kalinyak JE, McDougall R. Editorial: How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 975-977.
49. Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 2002; 29 (Suppl 2): S453-S457.
50. Glinoe D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinol* 1986; suppl 285: 6-23.
51. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 978-983.
52. Alexander EK, Larsen PR. High dose <sup>131</sup>I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1073-1077.
53. Isselt JW van, Klerk JMH de, Koppeschaar HPF, Rijk PP van. Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease. *Nucl Med Comm* 2000; 21: 609-616.



54. Bruin TWA de, Croon CDL, Klerk JMH de, Isselt JW van. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Int Med* 1994; 236: 507-513.
55. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 325-329.
56. Marinelli LD, Quinby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Röntgenol* 1948; 59: 260-281.
57. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 641-648.
58. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker T. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1489-1495.
59. Isselt JW van, Klerk JMH de, Rijk PP van, Gils APG van, Polman LJ, Kamphuis C, et al. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 525-531.
60. Miccoli P, Minuto MN, Orlandine C, Galleri D, Massi M, Berti P. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid* 2006; 16: 37-39.
61. Crawford DC, Flower MA, Pratt BE, Hill C, Zweit J, McCready VR, et al. Thyroid volume measurement in thyrotoxic patients: comparison between ultrasonography and iodine-124 positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1470-1478.
62. Sarkar S. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? *Semin Nucl Med* 2006; 36: 185-193.
63. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of Thyroid Function in Graves' Patients Treated with Radioiodine: Role of Thyroid-Stimulating and Thyrotropin-Blocking Antibodies and of Radioiodine-Induced Thyroid Damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 40-46.
64. DeGroot LJ, Stanbury JB. Graves' disease: diagnosis and treatment. In: DeGroot LJ, Stanbury JB, editors. *The thyroid and its diseases*, 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1975:314-367.
65. Laurberg P, Hansen PEB, Iversen E, Jensen SE, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 39-43.
66. Aktay R, Rezai K, Seabold JE, Bar RS, Kirchner PT. Four- to twenty-four-hour uptake ratio: an index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 1815-1819.
67. Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med* 1996; 37: 228-232.
68. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4490-4495.
69. Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 399-405.
70. Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med* 2002; 29 (suppl 2): S486-S491.

71. VROM publicatie 5049/02-05. Aanbevelingen - Het werken met therapeutische doses radionucliden. Min VROM, Min SZW, NVNG, 2004.
72. Klein FH. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2004; 344: 501-509.
73. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease end toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1360-1364.
74. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A et al. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2946-2951.
75. Walter MA, Christ-Crain M, Schindler C et al. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole : a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 730-737.
76. Eschmann SM, Thelen MH, Dittmann H et al. Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 222-226.
77. Ljunggren JG, Topping O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998; 8: 653-659.
78. Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, et al. Graves' Disease: A Long-Term Quality-of-Life Follow Up of Patients Randomized to Treatment with Antithyroid Drugs, Radioiodine, or Surgery. *Thyroid* 2005; 15: 1279-1286.
79. Feek CM, Sawers JS, Irvine WJ, Beckett GJ, Ratcliffe WA, Toft AD. Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery. *N Engl J Med* 1980; 302: 883-885.
80. Ruijter SH de, van Dalen T, Muller AF. The surgical treatment of Graves' disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1321-1325.
81. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 665-694.
82. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000 ; 90: 161-165.
83. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid* 2005; 15: 569-574.
84. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24: 1335-1341.
85. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133: 180-185.
86. Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Felis P, Neubauer M, et al. Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2000; 24: 1303-1311.

87. Andaker L, Johansson K, Smeds S, Lennquist S. Surgery for hyperthyroidism: Hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resections? A prospective randomized study of postoperative complications and long-term results. *World J Surg* 1992; 16: 765-769.
88. Chi SY, Hsei KC, Sheen-Chen SM, Chou FF. A prospective randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg* 2005; 29: 160-163.

### III. CAPITA SELECTA HYPERTHYREOÏDIE

#### III.1. Graves` ophthalmopathie (GO)

##### III.1.1 Inleiding

De ernst van GO varieert sterk, van mild tot zeer ernstig. Meestal zijn beide ogen in gelijke mate aangedaan, maar 15% van de patiënten heeft een unilaterale GO. GO is de meest frequente oorzaak van een éézijdige exophthalmos. Van alle patiënten met GO heeft zo'n 87% ook Graves' hyperthyreoïdie: in deze groep wordt GO in 20% klinisch manifest vóór de Graves' hyperthyreoïdie, in 40% gelijktijdig met de Graves' hyperthyreoïdie en in 40% ná de Graves' hyperthyreoïdie. Niet alle patiënten met Graves' hyperthyreoïdie krijgen de klinische verschijnselen van GO: slechts 5-15% ontwikkelt ernstige GO, bij 30-40% blijft de GO mild van aard. Van alle GO patiënten heeft 3% een primaire hypothyreoïdie en is 10% euthyreoot. TSH-receptorantistoffen (TBII) zijn doorgaans bij hen aanwezig. Bij hypothyreote GO moet men in de follow-up vaak de thyroxine medicatie staken omdat er een hyperthyreoïdie ontstaat. Bij patiënten met euthyreote GO ontstaat bij ongeveer 25% binnen enkele jaren alsnog hyperthyreoïdie.

##### III.1.2 Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven (Quality-of-Life, QoL) van GO patiënten is sterk verminderd. Dit blijkt uit meerdere gecontroleerde studies die gebruik hebben gemaakt van óf algemene vragenlijsten (4-6) óf een ziektespecifieke vragenlijst (de zgn. GO-QoL) (7,85). De GO-QoL is in Nederland ontwikkeld en te downloaden van [www.eugogo.org](http://www.eugogo.org). De GO-QoL bestaat uit 8 vragen over visuele functies en 8 vragen over het uiterlijk. De meerderheid van GO patiënten rapporteert beperkingen in dagelijkse activiteiten zoals hobbys, fietsen, autorijden, televisie kijken en lezen, en een gedaald zelfvertrouwen. Slechts een kwart van de GO patiënten geeft aan dat voorlichting en counseling adequaat waren (8). Psychologische ondersteuning wordt door sommigen aanbevolen (6).

De GO-QoL is gevalideerd en kan als uitkomstmaat worden gebruikt in klinisch onderzoek (9). De waarde van de GO-QoL in de dagelijkse praktijk is niet vastgesteld, maar zou nuttig kunnen zijn als een instrument aan de hand waarvan een gesprek kan worden gevoerd over de impact van de ziekte op het dagelijks functioneren van de patiënt. Goede voorlichting over het natuurlijk beloop van de ziekte, de te verwachten resultaten van behandeling, en adequate begeleiding gedurende het ziekteproces zijn essentieel. De patiëntenvereniging (Schildklierstichting Nederland, [www.schildklier.nl](http://www.schildklier.nl), en de Nederlandse Vereniging van Graves patiënten, [www.graves-patiënten.nl](http://www.graves-patiënten.nl)) kunnen hierin een belangrijk rol spelen; zij hebben uitstekend voorlichtingsmateriaal.

Hoewel weinig patiënten na behandeling nog functionele beperkingen hebben, is 1/3 ontevreden over het bereikte resultaat wat betreft het uiterlijk (10). Ook de MOS-SF36 en de GO-QoL geven aan dat de kwaliteit van leven van GO patiënten aan het eind van de behandeling weliswaar is verbeterd, maar nog steeds ten achter blijft bij die van controlepersonen (11).

#### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	De kwaliteit van leven van patiënten met Graves' ophthalmopathie is duidelijk afgenomen. B Gerding(4), Kahaly(5), Terwee 1998(7), Park(8)
<b>Niveau 2</b>	De ziektespecifieke kwaliteit-van-leven vragenlijst GO-QoL is te gebruiken als uitkomstmaat in klinisch onderzoek. B Terwee(7), Park(8), Terwee(11)

#### Aanbeveling

Goede voorlichting over het beloop van Graves' ophthalmopathie en de te verwachten uitkomst is uiterst belangrijk. Patiëntenverenigingen kunnen hierbij behulpzaam zijn.

### III.1.3 Organisatie van zorg

Behandeling van de hyperthyreoïdie met  $^{131}\text{I}$  kan de oogverschijnselen verergeren (zie III.1.5). Voor de beslissing tot immunosuppressieve behandeling (die meestal door de internist zal worden uitgevoerd) of rehabilitatieve chirurgie (door de oogarts) is inzicht in de ernst en de activiteit van de oogziekte van doorslaggevend belang. Dit maakt een multidisciplinaire benadering zeer gewenst, die het best vorm kan krijgen in een gemeenschappelijk spreekuur van oogarts en internist voor GO patiënten. Dergelijke 'combined thyroid-eye clinics' bestaan in meerdere centra in Nederland. Aanwezigheid van vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen als ervaringsdeskundigen bij deze spreekuren kan de waarde ervan verder verhogen. Er bestaat geen formeel bewijs dat 'combined thyroid-eye clinics' de kwaliteit van zorg voor GO patiënten verhoogt, hoewel het redelijk is te veronderstellen dat dit het geval is afgaand op de ervaring met multidisciplinaire spreekuren voor hartfalen en diabetes.

De European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) heeft recent aanbevelingen gedaan welke patiënten naar een specialistisch centrum dienen te worden verwezen (1). In hetzelfde consensusartikel geeft EUGOGO aan hoe activiteit en ernst van GO op het spreekuur kunnen worden vastgesteld (tabel 6).

Tabel 6. Onderzoek naar activiteit en ernst van Graves' ophthalmopathie.

#### A. ACTIVITEIT GO

m.b.v. CAS = Clinical Activity Score

1. spontane retrobulbaire pijn
2. pijn bij opzij, naar boven of beneden kijken
3. roodheid van oogleden
4. roodheid van conjunctiva
5. zwelling van oogleden
6. zwelling van carunkel en/of plica
7. chemosis

maximale score is 7

#### B. ERNST GO

m.b.v. NO SPECS classificatie

0. No symptoms or signs of GO
1. Only signs, no symptoms
  - lidspleet in mm in mediaanlijn
2. Soft tissue involvement
  - zwelling, roodheid, chemosis
3. Proptosis
  - exophthalmos in mm met Hertel
4. Extraocular muscle involvement
  - subjectieve diplopie score†
  - motiliteit oogspieren in graden
5. Corneal involvement
  - afwezig, cornea punctata, ulcus
6. Sight loss
  - visus, kleurenzien, gezichtsvelden, papil

† 0, geen diplopie; 1, intermitterende diplopie (alleen bij vermoeidheid of bij het wakker worden); 2, inconstante diplopie (alleen in uiterste blikrichting); 3, constante diplopie (continue dubbelbeelden in primaire stand of bij lezen).

### Aanbevelingen

Immunosuppressieve of chirurgische behandeling van GO patiënten kan het best plaats vinden in gespecialiseerde centra met multidisciplinaire gecombineerde spreekuren van internist en oogarts.

Patiënten met unilaterale GO of euthyreoïde GO dienen altijd naar een oogarts te worden verwezen.

Patiënten met GO dienen urgent naar een oogarts te worden verwezen indien er sprake is van: a) visusdaling, b) verandering in intensiteit of kwaliteit van kleurenzien, c) subluxatie van de oogbol, d) troebele cornea, e) papiloedeem.

Niet-urgente verwijzing van GO patiënten is geïndiceerd bij: a) excessief zandgevoel in de ogen, niet verbeterend na 1 week kunststranen, b) lichtschuwheid of pijn in of achter de ogen, verergerend in laatste 1-2 maanden, c) veranderend uiterlijk in laatste 1-2 maanden, d) dubbelzien, beperkte oogbewegingen, of torticollis oculi, e) hinderlijke ooglidretractie, of abnormale zwelling/roodheid van oogleden/conjunctiva.

### III.1.4 Roken

Ongeveer 40% van GO patiënten rookt. Roken is geassocieerd met Graves' hyperthyreoïdie zonder GO (odds ratio 1.9, 95% CI 1.1-2.7) maar meer nog met Graves' hyperthyreoïdie met GO (odds ratio 7.7, 95% CI 4.3-13.7) blijkens een grote case-control studie (13); de odds namen toe met meer ernstige GO. Roken als risicofactor voor GO is gevonden in talrijke studies (14). Ophouden met roken vermindert het risico om GO te krijgen: zo is in een Duitse studie het relatieve risico van diplopie 7.0 (95% CI 3.0-16.5) onder zware rokers (>20 sigaretten per dag), maar daalt tot 1.9 (95% CI 0.5-7.7) onder ex-rokers die >20 sigaretten per dag rookten (15). Ook passief roken zou een risico kunnen zijn voor het krijgen van GO (16).

De uitkomst van GO behandeling met glucocorticoïden of retrobulbaire bestraling is in rokers minder gunstig dan in niet-rokers (17,18). De kans op ontwikkeling of verergering van oogverschijnselen na <sup>131</sup>I-therapie van Graves' hyperthyreoïdie is in rokers 4x zo hoog als in niet-rokers, en de kans dat prednison dit effect van <sup>131</sup>I-therapie voorkomt is in rokers 4x lager dan in niet-rokers (19). Het is dus waarschijnlijk dat ophouden met roken de uitkomst van GO gunstig beïnvloedt, maar formele studies over stoppen met roken bij patiënten met reeds manifeste GO zijn niet gedaan. Bij het advies om te stoppen met roken dient ook te worden besproken of verdere hulp hierbij van nut kan zijn.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Roken is een belangrijke risicofactor voor Graves' ophthalmopathie. B1 Prummel(13), Vestergaard(14), Pfeilschifter(15), Krassas(16)
<b>Niveau 2</b>	De uitkomst van Graves' ophthalmopathie is slechter in rokers dan in niet-rokers. B Bartalena(17), Eckstein(18), Bartalena (19)

### Aanbeveling

Stoppen met roken moet dringend worden geadviseerd aan iedere roker met Graves' ophthalmopathie.

### III.1.5 Schildklierbehandeling

De oogverschijnselen zijn ernstiger van aard in GO patiënten die nog hyperthyreoot of hypothyreoot zijn dan in patiënten bij wie inmiddels een normale schildklierfunctie is bereikt (20). Herstel van euthyreoïdie gaat gepaard met een geringe verbetering in m.n. NO SPECS klassen 2 en 4 (21,22). De vraag doet zich vervolgens voor of het voor de ogen uitmaakt hoe Graves' hyperthyreoïdie wordt behandeld: met thyreostatica, <sup>131</sup>I of thyreoïdectomie. Thyreostatica en thyreoïdectomie lijken neutraal te zijn met betrekking tot GO, maar <sup>131</sup>I-therapie is geassocieerd met een risico van oogverschijnselen van ongeveer 15% volgens twee grote randomized clinical trials (RCT) (23,19). De deelnemers aan deze RCT hadden allemaal Graves' hyperthyreoïdie, maar slechts een klein deel had milde oogverschijnselen vóór de randomisatie. De kans op ontstaan of verergering van GO in de eerste RCT was gelijk bij behandeling met thyreostatica of subtotale thyreoïdectomie, maar toegenomen bij <sup>131</sup>I-therapie; de kans op GO nam in alle drie groepen toe bij meer ernstige Graves' hyperthyreoïdie (T3 >5 nmol/l)(23). Deze studie is bekritiseerd omdat patiënten die hypothyreoot werden na <sup>131</sup>I-therapie, niet direct werden behandeld met thyroxine. Vervolgstudies toonden inderdaad aan dat een verhoogd TSH een nadelig effect heeft op de ogen (24,25). Desalniettemin werd hetzelfde effect van <sup>131</sup>I-therapie gevonden in de tweede RCT: ontstaan of verergering van oogverschijnselen trad op in 4.7% bij behandeling met thyreostatica, in 15% na <sup>131</sup>I-therapie, en in 0% na <sup>131</sup>I-therapie als gelijktijdig prednison werd gegeven (19). Een oorzakelijke rol van <sup>131</sup>I-therapie is aannemelijk gezien een langdurige stijging van serum TBII-concentraties na <sup>131</sup>I-therapie (als gevolg van het vrijkomen van schildklierantigenen en activering van T- en B-lymfocyten bij destructie van schildklierweefsel), die niet optreedt bij thyreostatica of na thyreoïdectomie (26). TBII en geactiveerde T-cellen kunnen zich binden aan TSH-receptoren op orbitale fibroblasten, via lokale inductie van cytokines en glycosaminoglycanen leidend tot oedeem en fibrose van oogspieren en orbitaal vet.

Als oogverschijnselen ontstaan, gebeurt dit in de eerste maanden na <sup>131</sup>I-therapie, maar bij 2/3 van de patiënten zijn deze gelukkig mild en voorbijgaand van aard. Prednison kan dit voorkomen, maar het lijkt niet opportuun om routinegewijs bij <sup>131</sup>I-therapie prednison te geven, gezien het beperkte risico van GO en de bijwerkingen van prednison. Het lijkt verstandiger co-medicatie met prednison te beperken tot hoogrisico patiënten, d.w.z. als er sprake is van pre-existente actieve GO, ernstige hyperthyreoïdie (T3 >5 nmol/l), hoge TBII-concentraties en/of roken (27). Een aanbevolen schema is: 30 mg prednison per dag gedurende 4 weken vanaf de <sup>131</sup>I-therapie, dan 20 mg/dag gedurende 4 weken, en vervolgens met 5 mg per week afbouwen. Prednison heeft geen nadelige invloed op de effectiviteit van <sup>131</sup>I-therapie (28). Patiënten met inactieve GO (gedefinieerd als CAS ≤3, geen chemosis, en geen verergering van de oogverschijnselen in de laatste 2-3 maanden) kunnen veilig met <sup>131</sup>I worden behandeld (29).

Gezien de kruisreactiviteit tussen schildklier- en orbita-antigenen en de veronderstelde rol hiervan in de pathogenese van GO, zou – zeker vanuit theoretisch oogpunt – totale verwijdering van de schildklier en daarmee van alle schildklierantigenen een gunstig effect op het ooglijden kunnen hebben. Een zorgvuldig uitgevoerde case-control studie liet echter een gelijke uitkomst voor de oogveranderingen zien als Graves' hyperthyreoïdie werd behandeld met thyreostatica of met near-total thyreoïdectomie (30). Ook een RCT in patiënten met actieve GO toonde geen voordeel aan van totale thyreoïdectomie boven subtotale thyreoïdectomie met betrekking tot GO, terwijl de totale thyreoïdectomie meer complicaties had (31). Wel bleek in een retrospectieve studie in GO patiënten die een near-total thyreoïdectomie ondergingen, dat de oogziekte vaker inactief werd na thyreoïdectomie + <sup>131</sup>I dan na thyreoïdectomie alleen (32). Hoe Graves' hyperthyreoïdie in aanwezigheid van GO het beste kan worden behandeld, vereist zorgvuldige beoordeling per patiënt. Subtotale thyreoïdectomie lijkt een veilige keuze, maar er is geen bewijs dat near-total thyreoïdectomie of complete schildklierablatie (operatie + <sup>131</sup>I) een betere uitkomst van GO geeft. <sup>131</sup>I-therapie zonder prednison is mogelijk bij inactieve GO; bij actieve GO is prednison aan te raden bij hoogrisico patiënten. Het "block-and-replace" regime (thyreostatica met thyroxine) totdat het ooglijden uitbehandeld is, wordt veelvuldig toegepast: het voordeel is een stabiele schildklierfunctie terwijl slechts weinig controles zijn vereist.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Normalisatie van de schildklierfunctie gaat gepaard met een lichte verbetering van de Graves' ophthalmopathie.  B Prummel(20), Prummel(21)
<b>Niveau 1</b>	<sup>131</sup> I-therapie van Graves' hyperthyreoïdie zonder of met milde GO veroorzaakt bij 15% van de patiënten oogverschijnselen.  A2 Tallstedt(23), Bartalena(19)
<b>Niveau 2</b>	Prednison kan het optreden van oogverschijnselen na <sup>131</sup> I-therapie voorkomen zonder de effectiviteit van <sup>131</sup> I-therapie te verminderen.  A2 Bartalena(19) B Jensen(28)
<b>Niveau 2</b>	Bij de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie bestaat geen verschil in uitkomst tussen thiamazol en subtotale thyreoïdectomie noch tussen subtotale thyreoïdectomie en near-total thyreoïdectomie wat betreft de oogverschijnselen  A2,B Tallstedt(23), Marcocci(30), Jarhult(31)

## Aanbevelingen

Herstel van een normale schildklierfunctie is ook van nut voor de oogverschijnselen bij de ziekte van Graves.

Bij de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie zijn thiamazol en subtotale thyreoïdectomie neutraal t.a.v. het risico op oogverschijnselen. <sup>131</sup>I-therapie is goed mogelijk bij inactieve Graves' ophthalmopathie, maar dient met steroïdprofylaxe te gebeuren in patiënten met een verhoogd risico op oogverschijnselen (pre-existente actieve GO, T3 >5 nmol/l, hoge TBII-concentraties, roken).

Indien men besluit tot <sup>131</sup>I-therapie bij actieve GO, wordt aangeraden steeds ook prednison te geven.

### III.1.6 Oogbehandeling

Algemene maatregelen zijn: grote donkere brillenglazen tegen lichtschuwheid, prismabril tegen dubbelzien, en lubricantia zoals kunsttranen, gels of zalven (afhankelijk van de ernst) tegen een zandgevoel in de ogen en tegen uitdroging van de cornea. Kunsttranen kunnen heel goed door de internist worden voorgeschreven in de vorm van 0.5% methylcellulose oogdruppels in flacons van 10 ml. De specifieke behandeling van GO hangt verder af van de ernst en de activiteit van GO (2). Verlies van visuele functies door opticus neuropathie of ulcus corneae is zeer ernstig, en vereist urgente verwijzing en behandeling. Milde GO wordt gekenmerkt door matige roodheid en zwelling van oogleden en/of conjunctiva, geringe proptosis en intermitterend dubbelzien bij weinig beperkte motiliteit van de oogspieren. Matig ernstige GO wordt gekenmerkt door oogverschijnselen die ernstiger zijn dan milde GO, maar zonder opticus neuropathie. Het onderscheid tussen actieve en inactieve GO is vooral in deze laatste groep van belang. Immers, het is aannemelijk dat immunosuppressieve behandeling wel effectief is in het vroege actieve stadium van GO wanneer er sprake is van een ontstekingsinfiltraat in oogspieren en oogvet met veel lymfocyten en oedeem, maar niet in het latere inactieve stadium van GO wanneer fibrose overheerst (2). Het tijdsinterval tussen het actieve en inactieve stadium varieert echter sterk per patiënt, van maanden tot soms 2-3 jaar. Ook de CAS heeft op zich onvoldoende voorspellende waarde voor de uitkomst van immunosuppressie. De combinatie van een CAS  $\geq 4$ , een duur van de GO korter dan 18 maanden, en activiteit bij orbitale beeldvorming (bv. hoge opname in de orbita bij octreoscan, lange T2-relaxatietijd bij MRI, of lage reflectiviteit in oogspieren bij A-mode echografie) bezit wel een voorspellende waarde van rond de 80% (33,34), maar de beeldvormende technieken en de hierbij vereiste analyse zijn slechts beperkt beschikbaar.

Het natuurlijke beloop van GO wordt gekenmerkt door een tendens tot spontane verbetering, geleidelijke uitdoving van de ziekteactiviteit, en weinig tot geen recidieven van de orbitopathie (35). Volledig herstel tot de oorspronkelijke toestand treedt echter zelden op; hiervoor is doorgaans rehabilitatieve chirurgie noodzakelijk. Deze wordt uitgevoerd in het inactieve eindstadium van de ziekte (bv. wanneer de oogverschijnselen gedurende ½ jaar stabiel zijn gebleven), en niet tijdens actieve GO omdat dan de operatieresultaten weer verloren kunnen gaan door verdere ziekteactiviteit. Het is belangrijk (vanuit verzekeringstechnisch oogpunt) te spreken van rehabilitatieve chirurgie en niet van cosmetische chirurgie: immers, de ingrepen zijn niet bedoeld om iets mooier te maken dan het was, maar om de oorspronkelijke toestand te herstellen. Hierbij wordt, indien geïndiceerd, eerst orbitale decompressie verricht wegens exophthalmos, daarna oogspiercorrectie wegens diplopie en gestoorde motiliteit, en tenslotte ooglidoperatie wegens zwelling der oogleden of ooglidretractie.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Het natuurlijk beloop van GO wordt gekenmerkt door een tendens tot spontane verbetering, waarbij echter geen volledig herstel optreedt. B Perros(35)
<b>Niveau 1</b>	De activiteit van GO is een belangrijke determinant voor de uitkomst van immunosuppressieve behandeling en is redelijk betrouwbaar in te schatten m.b.v. de clinical activity score en de duur van het ooglijden. A2 Wiersinga(2), Gerding(33), Terwee(34),
<b>Niveau 3</b>	Voor volledig herstel van uiterlijk en visuele functies is doorgaans rehabilitatieve chirurgie vereist. C Wiersinga(2)

### Aanbevelingen

In ieder stadium van GO dient te worden overwogen of de klachten zijn te verlichten door grote donkere brillenglazen, prismabril, en liberaal gebruik van kunsttranen.



Immunosuppressieve behandeling van GO dient te worden beperkt tot patiënten met een actieve GO; de kans op actieve GO is hoog bij een clinical activity score  $\geq 4$  en een duur van het ooglijden korter dan 18 maanden.

In geval van resterende oogverschijnselen bij patiënten met inactieve GO is rehabilitatieve chirurgie te overwegen.

### III.1.6.1 Zeer ernstige GO (Dysthyreoïde opticus neuropathie, DON)

Zware rokers, mannen en bejaarden hebben een relatief hoge kans op DON. "Apical crowding" van de oogspieren (goed te zien op axiale coupes van een orbitale CT) is een duidelijke risicofactor. DON patiënten hebben vaak significante co-morbiditeit, m.n. diabetes mellitus, die gepaard gaat met een minder gunstige uitkomst (36). DON vereist urgente verwijzing en behandeling.

Het effect van retrobulbaire bestraling ontstaat langzaam; radiotherapie is daarom bij DON niet de behandeling van keuze. Chirurgische decompressie van de orbita geeft verbetering binnen enkele dagen, prednison binnen enkele weken. De enige RCT over de behandeling van DON – met overigens een zeer kleine sample size – toont een betere uitkomst van intraveneuze pulsen van methylprednisolon (IVMP) dan van onmiddellijke chirurgische decompressie (37). Het behandelingsschema in deze RCT was: 1 gram methylprednisolone iv op drie achtereenvolgende dagen in week 1 en opnieuw in week 2. Bij verbetering van de visuele functies werd vanaf week 3 oraal prednison gegeven: 40 mg/dag gedurende 2 weken, daarna 30 mg/dag gedurende 4 weken, gevolgd door 20 mg/dag gedurende 4 weken, en tenslotte afbouwend met 2,5 mg/week.

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Initiële behandeling van dysthyreoïde opticus neuropathie (DON) met intraveneuze pulsen methylprednisolon heeft een betere uitkomst dan directe chirurgische decompressie van de orbita.</p> <p>B Wakelkamp(37)</p>
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Aanbeveling

Intraveneuze pulsen van hoge doses methylprednisolon gedurende 2 weken wordt aangeraden bij DON patiënten, gevolgd door of oraal prednison gedurende enkele maanden, of onmiddellijke chirurgische decompressie van de orbita, als de visuele functies na twee weken pulsen niet zijn verbeterd.

### III.1.6.2 Milde Graves` ophthalmopathie

Twee RCT's hebben retrobulbaire bestraling (20 Gy, toegediend in 10 fracties van steeds 2 Gy gedurende 2 weken) vergeleken met 'sham'bestraling. De response is hoger in de bestraalde (60% resp. 52%) dan in de niet-bestraalde groepen (31% resp. 27%) (38,39). Verbeteringen worden waargenomen in NO SPECS klassen 2 en 4 (m.n. in retrobulbaire pijn en motiliteit), maar niet in proptosis. De bestraalde patiënten hadden minder vaak rehabilitatieve chirurgie nodig, maar bestraling kon progressie naar meer ernstige GO (15% in beide groepen) niet voorkomen en leidde niet tot een betere kwaliteit van leven in de GO-QoL.

Retrobulbaire bestraling in lagere doses (10 Gy of 2.4 Gy) lijkt even effectief als 20 Gy (40,41). Radiotherapie wordt goed verdragen, met slechts wat voorbijgaande roodheid van de ogen en haarverlies aan de slapen. Nadelige effecten van bestraling op de lange termijn zijn niet beschreven. Twee studies met een mediane follow-up van 11 jaar vonden geen verhoogde mortaliteit of meer cataract (42,43). Wel is retrobulbaire bestraling geassocieerd met een hogere frequentie van retinaveranderingen (21% vs 2%,  $p = 0.002$ ), die echter grotendeels bestaan uit 1-5 microaneurysmata zonder verstoring van de gezichtsscherpte (6). Alleen bij diabetespatiënten bleek retrobulbaire bestraling geassocieerd met retinopathie (RR 21, 95% CI 3-179) (43).

**Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Retrobulbaire bestraling bij milde GO is effectief, maar de bereikte verbetering is beperkt en progressie naar ernstiger ooglijden wordt niet voorkomen. A2 Mourits(38), Prummel(39)
<b>Niveau 2</b>	Retrobulbaire bestraling wordt goed verdragen en nadelige langetermijn effecten zijn niet beschreven (met uitzondering van een hogere incidentie van microaneurysmata, die echter de visus niet beïnvloeden). B Marcocci(42), Wakelkamp(43)
<b>Niveau 3</b>	Retrobulbaire bestraling van GO patiënten met diabetes mellitus geeft een hoge kans op retinopathie. B Wakelkamp(43)

**Aanbevelingen**

Bij patiënten met milde GO is een 'wait-and-see' politiek te verkiezen; retrobulbaire bestraling is te overwegen bij patiënten met retrobulbaire pijn en/of motiliteitsstoornissen.

Diabetes mellitus is een contra-indicatie voor retrobulbaire bestraling bij GO patiënten..

**III.1.6.3 Matig ernstige ophthalmopathie**

Immunosuppressieve behandeling komt in aanmerking bij matige ernstige actieve GO. Prednison in hoge doses per os is hierbij effectief in ongeveer 2/3 van de patiënten; de verbetering doet zich weer vooral voor in de CAS en NO SPECS klassen 2 en 4, terwijl de afname in exophthalmos beperkt blijft. De effectiviteit van andere behandelingsmodaliteiten dan oraal prednison is inmiddels bekend uit RCT's (tabel 7). Monotherapie met cyclosporine is inferieur aan prednison, maar retrobulbaire bestraling of intraveneuze immunoglobulinen lijken gelijkwaardig aan prednison (44-46). De effectiviteit van retrobulbaire bestraling kon niet worden aangetoond in een RCT, waarbij het ene oog bestraald werd en het andere oog als controle diende (47). Deze studie is echter aan veel kritiek onderhevig gezien het uitzonderlijke studiedesign, opvallende selectiebias, en confounders zoals gelijktijdig herstel van euthyreoïdie en voorafgaande behandeling met steroïden. Langwerkende somatostatine analogen (octreotide) zijn niet beter dan placebo (48,49).

De combinatie van oraal prednison met retrobulbaire bestraling of van oraal prednison met cyclosporine blijkt effectiever dan behandeling met alleen oraal prednison (50,51). Als het resultaat van oraal prednison onvoldoende is, blijkt voortzetting van prednison in een lage dosis van 20 mg daags in combinatie met cyclosporine de oogverschijnselen te verbeteren in ongeveer de helft van de patiënten (44). Twee recente RCT's tonen een hogere effectiviteit van intraveneuze methylprednisolon pulsen (IVMP) dan van oraal prednison, terwijl de bekende bijwerkingen van steroïden bij IVMP veel minder zijn dan bij oraal prednison (52,53). In een niet-gerandomiseerde Japanse studie blijkt toevoeging van bestraling met 20 Gy aan IVMP geen extra voordeel op te leveren (54). Ook een Finse RCT prefereert IVMP boven oraal prednison (55).

Er zijn echter vier GO patiënten beschreven die zijn overleden aan acuut leverfalen tijdens of kort na IVMP (56,57). Hoewel de pathogenese van deze ernstige complicatie nog onvoldoende duidelijk is (57,58), traden deze sterfgevallen op bij hoge cumulatieve doses van 8-15 gram IVMP (incidentie 0.04%)(52) en niet bij de lagere doses IVMP van 4,25 gram (53). De leverfunctiestoornissen onder IVMP lijken dosisafhankelijk te zijn (59). Daarom wordt aan lage doses IVMP de voorkeur gegeven, hetgeen als redelijk veilig kan worden beschouwd als de leverfunctie regelmatig wordt gecontroleerd. Dit IVMP schema bestaat uit 500 mg methylprednisolon iv éénmaal per week gedurende 6 weken, gevolgd door 250 mg methylprednisolon iv éénmaal per week gedurende opnieuw 6 weken (53).

RCT's tonen geen effect van azathioprine, ciamexone of acupunctuur. Pilotstudies met etanercept, infliximab of rituximab lijken belovend, maar deze middelen zijn nog niet getest in RCT en blijven daarmee nog experimenteel van aard.

Tabel 7. Immunosuppressieve behandeling van patiënten met matig ernstige Graves' ophthalmopathie: resultaten van randomized clinical trials.

groep A	randomisatie groep B	response rate groep A	response rate groep B	p value (A vs B)	ref.
prednison per os	cyclosporine	61%	22%	0.02	(44)
prednison per os	immunoglobulin iv	63%	62%	NS	(45)
prednison per os	bestraling 20 Gy	50%	47%	NS	(46)
placebo	octreotide	46%	38%	NS	(48)
prednison per os	prednison per os + bestraling 20Gy	38%	69%	0.04	(50)
prednison per os + bestraling 20Gy	methylprednisolon iv pulses + 20Gy	63%	88%	< 0.02	(52)
prednison per os	methylprednisolon iv pulses	51%	77%	< 0.01	(53)

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Glucocorticoïden blijven het middel van keuze bij de behandeling van matig ernstige, actieve GO.  A2 Prummel(44), Kahaly(45), Prummel(46)
<b>Niveau 1</b>	Intraveneuze methylprednisolon pulstherapie (IVMP) is effectiever en heeft minder bijwerkingen dan prednison per os.  A2 Marcocci(52), Kahaly(53), Kauppinen-Mäkelin(55)
<b>Niveau 2</b>	Sterfte t.g.v. acuut leverfalen geassocieerd met hoge cumulatieve doses van 8-15 gram IVMP is beschreven in vier patiënten.  B Weissel(56), Marino(57)
<b>Niveau 1</b>	Combinatietherapie van oraal prednison met cyclosporine of retrobulbaire bestraling is effectiever dan alleen oraal prednison.  A2 Prummel(44), Marcocci(50), Kahaly(51)
<b>Niveau 1</b>	Monotherapie met cyclosporine of octreotide is nauwelijks effectief, maar intraveneuze immunoglobulinen zijn even effectief als oraal prednison.  A2 Prummel(44), Kahaly(45), Wémeau(48), Dickinson(49)

### Aanbevelingen

Voor de behandeling van matig ernstige, actieve GO wordt intraveneuze methylprednisolon pulstherapie (cumulatieve dosis < 4,5 gram) aangeraden.

Bij intraveneuze methylprednisolon pulstherapie dient regelmatig de leverfunctie te worden gecontroleerd.

Bij onvoldoende respons op methylprednisolon pulsen is verdere behandeling te overwegen met bv de combinatie van oraal prednison 20 mg daags met cyclosporine, retrobulbaire bestraling, of intraveneuze immunoglobulinen.

**Literatuur**

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168-199.
2. Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 280-287.
3. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 491-495.
4. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW et al. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7: 885-889.
5. Kahaly GJ, Hardt J, Petrak F et al. Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 237-239.
6. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J et al. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 395-402.
7. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW et al. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QoL. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 773-779.
8. Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH et al. Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 75-78.
9. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP et al. Interpretation and validity of changes in scores on the GO-QoL after different treatments. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 391-398.
10. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmash EF et al. Long-term follow-up of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996; 103: 958-962.
11. Terwee CB, Wakelkamp I, Tan S et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 751-757.
12. EUGOGO. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' orbitopathy recommendations to generalists, specialists, and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 387-389.
13. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-482.
14. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153-161.
15. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 477-481.
16. Krassas GE, Wiersinga WM. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 777-780.
17. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Int Med* 1998; 129: 632-635.
18. Eckstein A, Quadbeck R, Mueller G et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773-776.

19. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi E et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-78.
20. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MPh et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Int Med* 1990; 150: 1098-1101.
21. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MPh et al. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol* 1989; 121 (Suppl. 2): 185-189.
22. Bromberg N, Romaldini JH, Werner RS et al. The evolution of Graves' ophthalmopathy during treatment with antithyroid drug alone and combined with triiodothyronine. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 191-195.
23. Tallstedt L, Lundell G, Torring O et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733-1738.
24. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H et al. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494-497.
25. Kung AWC, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 542-546.
26. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine – prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2886-2993.
27. Wiersinga WM. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 121-122.
28. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedus L. Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 15-21.
29. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5231-5233.
30. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy : a case-control study. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 503-508.
31. Jarhult J, Rudberg C, Larsson E et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy: long-term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid* 2005; 15: 1157-1164.
32. Moleti M, Mattina F, Salamone I et al. Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13: 653-658.
33. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 641-646.
34. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN et al. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 145-155.
35. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 45-50.
36. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes Mellitus: a risk factor in patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 463-465.

37. Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized clinical trial. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 323-328.
38. Mourits MP, Kemper-Harteveld MH v, Garcia MBG, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505-1509.
39. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15-20.
40. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S et al. Low versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102-108.
41. Gerling J, Kommerell G, Henne K et al. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 55: 182-189.
42. Marcocci C, Bartalena L, Rochi R et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3561-3566.
43. Wakelkamp IMMJ, Tan H, Saeed P et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557-1562.
44. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353-1359.
45. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:197-202.
46. Prummel MF, Mourits MP, Blank L et al. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-954.
47. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V et al. A preoperative, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523-1534.
48. Wémeau JL, Caron P, Beckers A et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 841-848.
49. Dickinson JA, Vaidya B, Miller M et al. Double blind placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5910-5915.
50. Marcocci L, Bartalena L, Bogazzi F et al. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853-860.
51. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U et al. Cyclosporine and prednisone vs prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 415-422.
52. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3562-3567.

53. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234-5240.
54. Ohtsuka K, Sato A, Kawauchi S et al. Effect of steroid pulse therapy with and without orbital radiotherapy on Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 285-290.
55. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E et al. High dose intravenous methylprednisolone therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 316-321.
56. Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000; 10: 521.
57. Marino M, Morabito E, Brunetto MR et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403-406.
58. Salvi M, Vannucchi G, Sbrozzi F et al. Onset of autoimmune hepatitis during intravenous steroid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis: case report. *Thyroid* 2004; 14: 631-634.
59. LeMoli R, Baldeschi L, Saeed P et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007; in press.

## III.2. Jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie

### III.2.1 Inleiding

Farmacologische hoeveelheden jodium kunnen thyreotoxicosis veroorzaken. De door de WHO aanbevolen optimale jodiuminname met de voeding is 150-300 µg per dag. In landen zoals Nederland waar sprake is van een adequate jodiuminname (1), ontstaat iodine-induced thyrotoxicosis (IIT) pas bij een inname in de orde van milligrammen. Dit is bv. het geval bij regelmatig Japans eten (m.n. zeewier), en bij gebruik van jodiumhoudende vitaminepreparaten, kelp (0,15 mg/tablet), povidonejodium (Betadine, 10 mg/ml), amiodarone, of jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Euthyreoïde patiënten met een onderliggende schildklierziekte (M. Graves in remissie, nodulair struma) lijken extra gevoelig te zijn voor het ontstaan van IIT (2).

### III.2.2 Jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose door röntgencontrastmiddelen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

#### A. Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (CM) genereren een overmaat aan jodium

Het vrij jodide gehalte van CM varieert sterk per CM, maar kan tot 25 µg/ml bedragen (3,4); de hoeveelheid toegediend CM varieert van 20-360 ml. De plasma halfwaardetijd van CM is ongeveer 2-4 uur, en ± 90% wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden. De jodiumexcretie in de urine (UIE) neemt dan ook toe, bv. na coronairangiografie met een factor 3 gedurende enkele weken (5). Het plasma anorganisch iodide (PII), dat door de schildklier kan worden opgenomen, stijgt enorm: na iv iopamidol bij hartcatheterisatie (gemiddelde jodiumbelasting 62.1 gram) tot 583 µmol/l na 3-4 uur, en na iopamidol instillatie bij ERCP (gemiddelde jodiumbelasting 7.3 gram) van basaal 0.8 µmol/l tot 85 µmol/l na 4 uur met normalisering na 4 weken (6). De vrij iodide fractie in serum na ERCP bereikt een maximum na 4 dagen; dit wijst op in vivo deiodering van iopamidol, wat waarschijnlijk ook bij de andere CM optreedt.

Bewijs dat de schildklier de overmaat aan jodium ziet, wordt geleverd door de verminderde opname in de schildklier van radioisotopen. De <sup>131</sup>I-opname wordt gereduceerd van 31.1% vóór tot 16.6% een week na iohexol injectie bij CT scans (7). Coronairangiografie met diatrizoaatnatrium veroorzaakt een daling van de <sup>99m</sup>Tc-opname van 2.9% voor toediening tot 1.4% na 30 dagen; de opname kan nog verlaagd zijn na 12 weken (8,9).

Geconcludeerd kan worden dat CM de schildklier blootstellen aan een overmaat jodium, zowel door het aanwezige vrij jodide in CM als door in vivo dejodering van CM. De overmaat jodium is aanzienlijk getuige de totale jodiumbelasting en de meer dan honderdvoudige stijging van PII.

#### B. Incidentie en kliniek van `iodine-induced thyrotoxicosis` door röntgencontrastmiddelen

CM-geïnduceerde veranderingen naar hogere FT4 en lagere TSH-waarden (binnen het normale referentieinterval) worden soms gezien bij patiënten zonder onderliggende schildklierziekte, maar vaker bij nodulair struma. In een serie van 788 ongeselecteerde patiënten was de frequentie van subklinische en manifeste hyperthyreoïdie als volgt: vóór coronairangiografie 3.8% en 0.1%, 1 week na coronairangiografie 2.6% en 0.2%, na 4 weken 4.9% en 0.4%, en na 12 weken 4.1% en 0.2%; er waren 2 nieuwe gevallen van subklinische hyperthyreoïdie na 1 week en 2 nieuwe gevallen van manifeste hyperthyreoïdie na 4 weken (10). In patiënten zonder schildklier-aandoeningen is de frequentie van subklinische resp. manifeste hyperthyreoïdie na 4-8 weken 1.24% resp. 1.24%.

In patiënten met schildklier-aandoeningen (die vaak al een onderdrukt TSH hadden voor CM), treedt manifeste hyperthyreoïdie vaker op: 5.17% na 4-12 weken. Naast de 10 patiënten met manifeste IIT in tabel 8, zijn er 14 andere gevallen van IIT na CM beschreven; kenmerken waren hoge leeftijd, multinodulair struma, en geen schildklierantistoffen.

IIT is een self-limited aandoening met spontaan herstel van euthyreoïdie in enkele maanden. Het klinisch beloop is doorgaans mild, maar niet altijd. In een serie van 7 IIT patiënten hadden 5 gewichtsverlies, 6 psychiatrische stoornissen, 6 neuromusculaire stoornissen, 1 boezemfibrilleren, en 6 een vertraagd herstel van de oorspronkelijke ziekte (11). Boezemfibrilleren kan ontstaan ook bij subklinische hyperthyreoïdie (12).

Geconcludeerd kan worden dat de incidentie van manifeste IIT na CM laag is: 0-1.24% in patiënten zonder onderliggende schildklierziekte, en 5.17% in patiënten met een schildklierziekte. Risicofactoren zijn hoge leeftijd, nodulair struma, en een onderdrukt TSH. Het klinisch beloop van IIT is doorgaans mild met spontaan herstel van euthyreoïdie in enkele maanden.

Tabel 8. Incidentie en kenmerken van manifeste IIT na CM

pre-existente schildklierziekte	incidentie IIT	kenmerken IIT		Referenties
		Leeftijd	thyroid	
nee	2/161 = 1.24%	72-83 jr	1 x TSH ↓	(4, 7, 10, 11)
ja	6/116 = 5.17%	63-81 jr	3 x nodulair struma 1 x Graves 2 x euthyroid autonomie	(5, 8, 9, 10)
gemengd	2/778 = 0.25%	55-68 jr	1 x TPO-Ab	(13)

#### C. Preventie van `iodine-induced thyrotoxicosis` door jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

In 60 ongeselecteerde euthyreoïde patiënten die coronairangiografie ondergingen, trad geen enkel geval van IIT op: noch bij de controles, noch bij de patiënten die prophylaxe kregen (60 mg thiamazol met 1 g natriumperchloraat, gegeven 24 uur voor en nogmaals op de dag van CM) (9). Volgende studies richtten zich daarom op hoogrisico patiënten.

In een gerandomiseerd onderzoek bij 51 patiënten met een autonome schildklierfunctie (subklinische hyperthyreoïdie, 10 min. <sup>99m</sup>Tc-opname >1.2%) kregen 17 patiënten thiamazol 20 mg/dag, 17 patiënten 3 x daags 300 mg natriumperchloraat, en 17 patiënten dienden als controles (8). De behandeling startte één dag voor coronairangiografie en duurde 14 dagen. Manifeste IIT trad op in één patient van iedere behandelingsgroep en in twee van de controlegroep. IIT had een mild en voorbijgaand karakter; behandeling was niet nodig.

Een derde studie onder patiënten met subklinische hyperthyreoïdie paste stratificatie toe (13). 56 patiënten met <sup>99m</sup>Tc-opname van <1% ontvingen geen prophylaxe en IIT trad niet op. 19 patiënten met <sup>99m</sup>Tc-opname van >1% werden behandeld met 3 x daags 300 mg perchloraat plus thiamazol 20-60 mg daags, afhankelijk van het volume van autonoom functionerend schildklierweefsel, te beginnen 3 uur voor coronairangiografie en voortgezet gedurende 2 weken. 2 patiënten kregen een milde IIT; de preventieve behandeling moest wegens bijwerkingen bij één patiënt worden gestaakt.

De preventieve interventie is wel effectief te noemen als men de groepen als geheel beschouwt. In de controlepatiënten steeg het FT4 en daalde het TSH, terwijl deze veranderingen in de behandelde groepen afwezig waren. De preventieve behandeling kon echter IIT niet in alle gevallen voorkomen. Mede gezien de bijwerkingen van de thyreostatica en het milde beloop van IIT kan preventieve interventie ook bij hoogrisico patiënten niet worden aanbevolen. Men zou dit hoogstens



kunnen overwegen in hoogrisico patiënten die at risk zijn voor hartritmestoornissen: twee weken natriumperchloraat met thiamazol.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen veroorzaakt een significante stijging van plasma anorganisch jodide.  Mann(6)
<b>Niveau 2</b>	Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen veroorzaakt zelden (0.25%-5.2%) een iodine-induced thyrotoxicosis. Een hoog risico hebben vooral oudere patiënten met nontoxisch diffuus of nodulair struma.  Hintze(10), Conn(12), Martin(11), de Bruin(14)
<b>Niveau 2</b>	Preventie van iodine-induced thyrotoxicosis t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (3 dd 300 mg natriumperchloraat met 1 dd 20 mg thiamazol) is mogelijk.  Nolte(8), Fritzsche(9), Fricke(13)

### Overige overwegingen

Gelet op de lage incidentie van IIT na CM is routinematige preventieve interventie niet aan te bevelen. Ook in de hoogrisico groep wordt gezien de nog steeds lage incidentie van IIT, het doorgaans milde en self-limited beloop van IIT, en de bijwerkingen van thyreostatica, preventieve interventie niet aanbevolen.

### Aanbevelingen

Preventie van `iodine-induced thyrotoxicosis` t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen door thyreostatica wordt niet aanbevolen.

Bij patiënten `at risk` voor `iodine-induced thyrotoxicosis` t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (bejaarden met nodulair struma en onderdrukt TSH) wordt bepaling van de schildklierfunctie aanbevolen na  $\pm$  4 weken.

## III.2.3 Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose (AIT)

### Wetenschappelijke onderbouwing

#### A. Obligate effecten van amiodarone op schildklierfunctietesten

Amiodarone bevat op gewichtsbasis 39.3% jodium. In vivo deiodering van amiodarone resulteert in farmacologische hoeveelheden jodide, getuige een honderdvoudige stijging van UIE van normaal 150  $\mu$ g/24 uur naar 15000  $\mu$ g/24 uur bij een dosering amiodarone van 200-400 mg daags (15). Het PII stijgt 40 x tot 2  $\mu$ mol/l bij een onderhoudsdosis van 200 mg daags, de absolute jodide opname in de schildklier stijgt 2-3x (16). De overmaat jodium leidt tot een vermindering van de schildklierhormoonsynthese via remming van de organificatie (Wolff-Chaikoff effect), waardoor het serum TSH kortdurend stijgt tot 5-15 mU/l. De schildklier ontsnapt gewoonlijk aan het Wolff-Chaikoff effect en na 3 maanden is het TSH weer normaal (17).

Amiodarone remt de opname van T4 in sommige organen zoals de lever; hierdoor stijgt het T4 en FT4. Ook de activiteit van 5'-deiodinase vermindert, leidend tot lagere T3- en FT3-serumconcentraties (verminderde productie van T3 uit T4) en hogere rT3-spiegels (verminderde metabole klaring van rT3). Ondanks deze effecten op perifere weefsels blijft het TSH normaal (18).

Een normaal TSH – ook in aanwezigheid van een verhoogd FT4 – wijst op euthyreoïdie. Een onderdrukt TSH met verhoogd FT4 en T3 wijst op hyperthyreoïdie, maar frequent bestaat er het biochemische patroon van een T4-toxicose. Omdat de bovengrens van het FT4-referentieinterval tijdens amiodarone zo'n 25% hoger ligt (bij bv. 25 pmol/l i.p.v. 20 pmol/l, afhankelijk van de FT4-bepaling)(19), hoeft de combinatie van een onderdrukt TSH, een licht verhoogd FT4 en een normaal

T3 niet altijd een klinisch relevante AIT te betekenen. Dergelijke “subklinische” vormen van AIT gaan spontaan weer over in de helft der gevallen (20).

#### B. Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicosis (AIT): kliniek

De incidentie van AIT is hoger in gebieden met jodiumdeficiëntie dan bij een adequate jodiuminname; in Nederland treedt AIT op in 12.1% (20). Er bestaat geen duidelijke relatie tussen AIT en de (cumulatieve) dosering amiodarone. AIT ontstaat vaak in korte tijd en is moeilijk te voorspellen. Het nut van frequente routinematige controle van de schildklierfunctie tijdens amiodarone is daarom twijfelachtig (20).

Het klinisch beeld van AIT varieert sterk (21). Vaak is toename van de hartritmestoornissen een sleutel tot de diagnose. Het anti-adrenerge effect van amiodarone mitigeert de toxische verschijnselen. Gewichtsverlies en tremor kunnen ook optreden als bijwerking van amiodarone los van de schildklierfunctie. Soms is AIT zeer ernstig en therapieresistent, met fatale afloop (22).

Men onderscheidt AIT type I en AIT type II (tabel 9) (18). AIT type I ontstaat door de overmaat jodium, het is een ‘iodide-induced thyrotoxicosis’; patiënten met een pre-existente schildklierziekte zoals de ziekte van Graves of een multinodulair struma zijn hiervoor gevoelig. De verhoogde schildklierhormoonsynthese (thyreotoxicose met hyperthyreoïdie) maakt dat de opname van radioactief jodium in de schildklier soms nog aanwezig is en de vascularisatie van de schildklier (net zoals bij Graves’ hyperthyreoïdie of toxisch multinodulair struma) hoog is.

Tabel 9. Onderscheid tussen type I en type II AIT

	type I	type II
• pre-existente schildklierziekte	ja	nee
• struma	vaak	zelden
• radioactief jodiumopname	laag/normaal	laag/afwezig
• vascularisatie schildklier (colour-flow Doppler echografie)	hoog	laag/afwezig
• schildklierantistoffen (TBII, TPO-Ab)	soms aanwezig	afwezig
• pathogenese	overmaat jodium	destructieve thyreoïditis
• behandeling	MMI en KClO <sub>4</sub>	prednison
• stoppen met amiodarone	ja	niet altijd vereist
• hypothyreoïde episode na behandeling	nee	vaak

AIT type II ontstaat door het cytotoxisch effect van amiodarone op de follikelepitheelcellen (23), leidend tot een destructieve thyreoïditis. Er is sprake van thyreotoxicose zonder hyperthyreoïdie: de overmaat schildklierhormoon ontstaat door lekkage van gepreformeerd schildklierhormoon uit het colloïd naar de circulatie. De pathogenese lijkt op die van subacute thyreoïditis van De Quervain, en verklaart waarom AIT type II is te behandelen met prednison, doorgaans van voorbijgaande aard is en vaak wordt gevolgd door een hypothyreoïde fase. Een enkele maal ziet men bij AIT type II een klein, vrij vast aanvoelend struma (“iodide-induced goiter”). Het oorspronkelijk voorgestelde onderscheid tussen type I en type II d.m.v. interleukin-6 (sterk verhoogd in type II, normaal of licht verhoogd in type I) blijkt bij nader onderzoek niet goed mogelijk (24-26). In Nederland komt vooral AIT type II voor.

#### C. Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose: behandeling

De behandeling van AIT is moeilijk en niet altijd succesvol. Op grond van de verschillende pathogenese van type I en type II AIT verschillen de behandelingen. In studies uit het verleden wordt echter meestal geen systematisch onderscheid gemaakt tussen beide types en betreft het heterogene patiëntengroepen van beperkte omvang. Ook zijn er vrijwel geen randomized clinical trials gedaan. Op grond hiervan is het moeilijk een goede vergelijking te maken van de effectiviteit van behandelingen bij ieder subtype (21).

Bij AIT type I wordt staken van het amiodarone aangeraden. Mede door de lange halfwaardetijd van amiodarone blijken patiënten met een diffuus of nodulair struma 6-9 maanden na staken van amiodarone nog steeds hyperthyreoot te zijn. Ook behandeling met thionamides lijkt de duur van hyperthyreoïdie niet te bekorten: misschien niet verbazingwekkend omdat de effectiviteit van thionamides sterk vermindert bij een overmaat jodium. Daarom is voorgesteld AIT type I te behandelen met 1 x daags 30 mg thiamazol plus 2 x daags 500 mg kaliumperchloraat (KClO<sub>4</sub>).

Hiermee waren 17 van 18 patiënten euthyreoot in 15-90 dagen (27). KClO4 blokkeert de jodiumopname in de schildklier, waardoor de intrathyroïdale jodiumconcentratie daalt en de schildklier gevoeliger wordt voor thyreostatica. KClO4 werd vroeger toegepast bij de behandeling van hyperthyreoïdie, maar is in onbruik geraakt vanwege de bijwerkingen agranulocytose en aplastische anaemie. Deze complicaties traden op bij hoge doses van >1 gram/dag gegeven gedurende langere tijd, en zijn bij behandeling met 1 gram/dag gedurende 4-6 maanden voor AIT type II niet gerapporteerd. Als de <sup>131</sup>I-opname in de schildklier hoog genoeg is, is <sup>131</sup>I-therapie mogelijk.

Bij AIT type II werd, na staken van amiodarone, euthyreoïdie bereikt bij 19 van 22 patiënten d.m.v. prednison gedurende 7-12 weken (meestal in combinatie met thyreostatica)(28). Vroegtijdig staken van prednison na 2-3 weken is geassocieerd met recidief van de thyreotoxicose. Inderdaad blijkt uit gerandomiseerd onderzoek dat met prednison (30 mg/dag gedurende 2 weken, daarna geleidelijke afbouw en staken na 3 maanden; in deze studie superieur aan jopanzuur) euthyreoïdie gemiddeld wordt bereikt na 43±32 dagen (dus soms pas na 100 dagen)(29). Andere niet gecontroleerde studies laten zien dat euthyreoïdie bij AIT type II kan worden bereikt met alleen carbimazol (25), of dat toevoeging van lithium aan propylthiouracil de tijd tot euthyreoïdie bekort (van gemiddeld 11 weken naar 4 weken bij 7 resp. 9 patiënten) (30). Ook is beschreven dat bij AIT type II euthyreoïdie kan worden bereikt onder continuering van de amiodaronemedicatie m.b.v. carbimazol of de combinatie KClO4 en thiamazol (31,32), of met prednison (33). Recidief van AIT type II bij voortzetting van amiodarone is beschreven bij 3 van 50 patiënten in Japan, optredend 3-8 jaar na de eerste episode; het recidief was milder van aard en gemakkelijker te behandelen (34).

In een recente studie werden zowel AIT type I als type II in eerste instantie behandeld met de combinatie van thiamazol en KClO4 na staken van amiodarone (26). Na één maand was het FT4 genormaliseerd of met meer dan 50% gedaald in 7 van de 14 patiënten met type I en 5 van de 6 patiënten met type II. In de 8 non-responders werd prednison bijgegeven en uiteindelijk werd iedereen euthyreoot. Deze gegevens wijzen er op dat het onderscheid tussen beide types AIT en de daarmee verbonden therapie niet zo absoluut is als oorspronkelijk voorgesteld. Mengvormen komen waarschijnlijk frequent voor (35). Ook de colourflow Doppler echografie geeft geen absoluut onderscheid, maar een afwezige flow verhoogt wel de kans op een gunstig resultaat van prednison (25,33).

Bij therapieresistente AIT is totale thyreoïdectomie te overwegen. In een serie van 34 patiënten (29 mannen, 5 vrouwen; leeftijd 39-85 jaar; 2 x type I en 32 x type II) geopereerd in de Mayo Clinic tussen 1985 en 2002 overleden 3 patiënten, rehospitalisatie was nodig in 3 patiënten en er waren 11 complicaties (36). Bij 14 patiënten geopereerd in Brisbane tussen 1998 en 2005 (11 mannen, 3 vrouwen; leeftijd 26-82 jaar; 1 x type I en 13 x type II) was er geen sprake van mortaliteit of complicaties (37).

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Amiodaronemedicatie resulteert in een stijging van FT4 en een daling van T3-serumconcentraties onder handhaving van een normaal serum TSH (na een voorbijgaande TSH stijging in de eerste drie maanden).
	A1
<b>Niveau 2</b>	Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose (AIT) ontstaat vrij plotseling en is niet goed te voorspellen.
	A2
<b>Niveau 1</b>	AIT type I is gekenmerkt door de aanwezigheid van een pre-existente schildklierziekte (M. Graves, nodulair struma), van schildklierantistoffen (TBII, TPO-Ab), en een sterke vascularisatie van de schildklier (Doppler echografie). Deze kenmerken ontbreken bij AIT II, maar het onderscheid tussen beide types is niet absoluut en mengvormen komen voor.
	A2
<b>Niveau 2</b>	Behandeling van keuze bij AIT type I is de combinatie van kaliumperchloraat en thiamazol, bij AIT type II prednison.
	B

<b>Niveau 3</b>	Bij AIT type I is stoppen van de amiodaronemedicatie te prefereren, maar bij AIT type II is gezien het voorbijaande karakter voortzetting van amiodarone vaak mogelijk. C
<b>Niveau 3</b>	Sommige AIT patiënten zijn resistent tegen medicamenteuze therapie. C

### Overige overwegingen

Bepaling van TSH en TPO-Ab voor aanvang van behandeling met amiodarone lijkt nuttig (TSH  $\leq 0.1$  mU/l vergroot de kans op thyreotoxicose, TPO-Ab verhogen de kans op hypothyreoïdie), maar het nut van routinematig bepalen van TSH en FT4 tijdens amiodarone is beperkt: AIT kan vrij plotseling ontstaan, en een onderdrukt TSH normaliseert vaak weer spontaan.

Bij de behandeling van AIT type II is te overwegen naast prednison ook routinematig thiamazol te geven hoewel de theoretische onderbouwing hiervan ontbreekt. De ratio achter deze handelswijze is dat mengvormen met AIT type I frequenter voorkomen dan vroeger werd aangenomen. KClO<sub>4</sub> bij de behandeling van AIT type II is te verdedigen vanuit de remming van het cytotoxisch effect van amiodarone op thyrocyten in vitro. In plaats van KClO<sub>4</sub> kan zonder bezwaar ook 2 x daags 500 mg natriumperchloraat worden voorgeschreven. Als men uitgaat van het self-limiting karakter van AIT type II, is het nut van medicamenteuze interventie bij dit type het sneller bereiken van euthyreoïdie.

Als het onderscheid tussen AIT type I en II niet duidelijk is, valt te overwegen de patiënt te behandelen met strumazol, KClO<sub>4</sub> en prednison, maar dit is tot op heden niet goed onderzocht.

### Aanbevelingen

Bij patiënten die amiodarone gaan gebruiken, is vooraf bepaling van TSH- en TPO-antistoffen nuttig. Aangezien het nut van het routinematig bepalen van TSH en FT4 tijdens amiodaronemedicatie beperkt is, kan bepaling van TSH en FT4 tijdens amiodaronegebruik beter alleen op indicatie geschieden.

Het onderscheid tussen AIT type I en type II stoelt vooral op de aanwezigheid van struma, schildklierantistoffen (TBII, TPO-Ab), en de vascularisatie van de schildklier (Doppler echografie). Bij AIT type I wordt aanbevolen amiodarone te staken en te behandelen met thiamazol (30 mg/dag) en kaliumperchloraat (2 x daags 500 mg). Bij onvoldoende respons prednison. Bij AIT type II is voortzetting van amiodarone mogelijk. De aanbevolen behandeling bestaat uit prednison (30 mg/dag) gedurende 2-3 maanden (al of niet met thiamazol). Bij onvoldoende respons kaliumperchloraat.

Bij AIT resistent tegen medicamenteuze therapie is totale thyreoïdectomie aan te bevelen.

### Literatuur

1. Wiersinga WM, Podoba J, Srbecky M, van Vessem M, van Beeren HC, Platvoet-ter Schiphorst MC. A survey of iodine intake and thyroid volume in Dutch schoolchildren: reference values in an iodine-sufficient area and the effect of puberty. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 595-603.
2. Roti E, Vagenakis A. Effects of excess iodide: clinical aspects. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The Thyroid*, 9<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pg. 288-305.
3. Esplugas E, Cequier A, Gomez-Hospital JA, Garcia del Blanco, Jara F. Comparative tolerability of contrast media used for coronary intervention. *Drug Safety* 2002; 25: 1079-1098.
4. Laurie AJ, Lyon SG, Lasser EC. Contrast material iodides: potential effects on radioactive iodine thyroid uptake. *J Nucl Med* 1992; 33: 237-238.

5. Fassbender WJ, Schluter S, Stracke H, Bretzel RG, Wass W, Tillmanns H. Thyroid function after iodine-containing contrast agent administration in coronary angiography: a prospective study of euthyroid patients. *Z Kardiol* 2001; 90: 751-759.
6. Mann K, Rendl J, Busley R, Saller B, Seybold S, Hoermann R. Systemic iodine absorption during endoscopic application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 498-501.
7. Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, Court-Payen M, S e-Jensen P, Nielsen KG et al. Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 1998; 5: 409-414.
8. Nolte W, M ller R, Siggelkow H, Emrich D, H fner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 337-341.
9. Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiss P. Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography. *Acta Med Austriaca* 1993; 20: 13-17.
10. Hintze G, Blombach O, Fink H, Buckhardt U, K bberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography; an investigation in 788 unrelated subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 264-267.
11. Martin FIR, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to non-ionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993; 95: 78-82.
12. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FIR. A prospective study of the effect of non-ionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996; 6: 107-110.
13. Fricke E, Fricke H, Esdorn E, Kammeier A, Lindner O, Kleesiek K, et al. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: a prospective study of patients with low thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6092-6096.
14. Bruin TWA de. Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. *Lancet* 1994; 343: 1160-1161.
15. St ubli M, Bircher J, Galeazzi RL, Remund H, Studer H. Serum concentrations of amiodarone during long-term therapy. Relation to dose, efficacy and toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 485-494.
16. Rao RH, McReady VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563-567.
17. Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 997-1001.
18. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-254.
19. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79: 121-127.
20. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 607-511.
21. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706-714.

22. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 533-536.
23. Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid* 1995; 5: 177-183.
24. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2930-2933.
25. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennett WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 33-38.
26. Erdogan MF, Güleç S, Tutar E, Başkal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 2003; 13: 205-209.
27. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Basschieri L, Braverman LE, Pinchera A. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 201-207.
28. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423-427.
29. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Brogioni S, Dell'Unto E, Grasso L et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1999-2002.
30. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102: 454-458.
31. Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J* 1994; 72: 266-268.
32. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275-1277.
33. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Int Med J* 2003; 33: 420-426.
34. Sato K, Shiga T, Matsuda N, Onada N, Takano K, Hagiwara N, Kasanuki H. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocr J* 2006; 53: 531-538.
35. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 ;56: 23-4.
36. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004; 28: 1083-1087.
37. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006; 30: 1957-1961.

### III.3. Thyreotoxische crise

#### III.3.1 Inleiding

Thyreotoxische crise is een zeldzaam, levensbedreigend syndroom, gekarakteriseerd door het bestaan van ernstige symptomen van thyreotoxicose. Er zijn geen algemeen geaccepteerde criteria voor de diagnose. In de praktijk is het scoringssysteem zoals voorgesteld door Burch en Wartofsky (1993) goed bruikbaar, waarbij aangetekend dat deze criteria alleen van toepassing zijn bij patiënten met een bewezen thyreotoxicose (tabel 10).

Tabel 10. Diagnostische criteria thyreotoxische crise\*

1) <u>Lichaamstemperatuur (°C)</u>		4) <u>Hartfrequentie</u>	
37,2 - 37,7	5	99 - 109	5
37,8 - 38,2	10	110 - 119	10
38,3 - 38,8	15	120 - 129	15
38,9 - 39,3	20	130 - 139	20
39,4 - 39,9	25	≥ 140	25
≥ 40,0	30		
2) <u>Centrale zenuwstelsel</u>		5) <u>Decompensatio cordis</u>	
- milde stoornis (agitatie)	10	- mild (perifeer oedeem)	5
- matige stoornis (delier, psychose, lethargie)	20	- matig (beiderzijds crepiteren)	10
- ernstige stoornis (epileptische aanvallen, coma)	30	- ernstig (longoedeem)	15
3) <u>Maaq-darm-lever</u>		6) <u>Atriumfibrilleren</u>	
- matige stoornis (diarree, misselijkheid/braken, buikpijn)	10	- afwezig	0
- ernstige stoornis (onverklaarde icterus)	20	- aanwezig	10
		7) <u>Uitlokkende factoren</u>	
		- afwezig	0
		- aanwezig	10

\* Een score van 45 of meer is zeer suggestief voor de diagnose thyreotoxische crise; een score van 24 tot 44 ondersteunt deze diagnose; een score van minder dan 25 maakt de diagnose thyreotoxische crise onwaarschijnlijk.

De diagnose thyreotoxische crise is een klinische, daar de uitslagen van bepalingen van schildklierfunctieparameters bij deze patiënten in dezelfde orde van grootte kunnen liggen in vergelijking met die bij patiënten met een ongecompliceerde thyreotoxicose. De diagnose is dus gebaseerd op de ernst van de symptomen van thyreotoxicose en de aanwezigheid van functionele decompensatie van één of meer orgaansystemen. Belangrijke symptomen zijn koorts, tachycardie, gastrointestinale disfunctie (misselijkheid, braken, diarree en in ernstige gevallen geelzucht) en disfunctie van het centrale zenuwstelsel (angst, apathie, coma). Een snelle diagnose en start van therapie is nodig om de hoge mortaliteit bij dit ziektebeeld (10-75%) te beïnvloeden. Van belang is om een uitlokkende factor voor de thyreotoxische crise op te sporen. Dit kan zijn een intercurrente ziekte, b.v. een infectieziekte, of een trauma. Vóór de invoering van adequate thyreostatische therapie kwam een thyreotoxische crise geregeld voor tijdens en na thyreoïdectomie.

### III.3.2 Behandeling thyreotoxische crise

Patiënten met een thyreotoxische crise moeten worden opgenomen op een intensive care afdeling voor monitoring van o.a. lichaamstemperatuur, circulatie en respiratie. De koorts dient bestreden te worden met antipyretica, waarbij salicylaten moeten worden vermeden, daar salicylaten T3 en T4 verdringen van hun bindende eiwitten met stijging van de concentraties van vrij T3 en vrij T4 als gevolg. Zonodig dienen circulatie en respiratie te worden ondersteund en overige supportieve maatregelen te worden genomen (o.a. verbetering van de voedingstoestand).

Als specifieke maatregelen zijn te noemen:

- o Remming van de synthese van T4 en T3.  
Hiervoor kunnen zowel thiamazol als PTU worden gebruikt. Voordeel van PTU is dat het tevens de extra-thyroidale conversie van T4 naar T3 remt (bij een dosis van  $\geq 1000$  mg per 24 uur) en voordeel van thiamazol is dat het een langere halfwaardetijd heeft. Beide medicamenten kunnen oraal, via een maagsonde of rectaal worden gegeven. Er is geen preparaat voor parenterale toediening beschikbaar. De dosering is voor PTU 200-250 mg iedere 4 uur en voor thiamazol 30 mg iedere 6 uur.
- o Remming van de afgifte van T4 en T3.  
Hiervoor kan solutio lugoli fortior worden gebruikt, 3 dd 10-15 druppels. Jodium kan ook intraveneus worden gegeven als natriumjodide of kaliumjodide (0,5-1 gram om de 12 uur). Nadeel is dat deze intraveneuze preparaten meestal niet in voorraad zijn. Jodium kan ook rectaal worden gegeven. Belangrijk is dat de jodium niet eerder dan 1 uur na de start van behandeling met thyreostatica wordt gegeven. Ook lithium blokkeert de afgifte van schildklierhormoon (cave renale en neurologische toxiciteit in deze situatie). De aanvangsdosis is 300 mg iedere 6 uur met daarna aanpassing van de dosering op basis van bepaling van de serum lithiumspiegel (streefwaarde 1 mEq/l).
- o Blokkade van de perifere omzetting van T4 naar T3.  
Krachtige blokkade van de omzetting van T4 naar T3 kan worden bewerkstelligd door orale toediening van bepaalde jodiumbevattende radiologische contrastmiddelen. De hiervoor geschikte middelen zijn echter in Nederland niet beschikbaar. Remming van perifere conversie van T4 naar T3 wordt ook bewerkstelligd door toediening van hoge doseringen glucocorticoiden, b.v. 200-300 mg hydrocortison i.v. als aanvangsdosering, gevolgd door 100 mg i.v. iedere 8 uur. Het voordeel van toediening van glucocorticoiden is dat ook een eventuele absolute of relatieve bijnierschorsinsufficiëntie wordt behandeld. Ook bètablokkers remmen in beperkte mate de omzetting van T4 naar T3 (zie onder).
- o Remming van de effecten van T4 en T3 op de weefsels.  
Hiervoor wordt toediening van een bètablokker aanbevolen (cave decompensatio cordis). Traditioneel wordt propranolol gegeven (aanvangsdosis 0,5 - 1 mg i.v. in 10 min., tijdens bewaking van het hartritme, en daarna 1-3 mg in 10-15 min. iedere paar uur totdat orale therapie met propranolol (60-80 mg iedere 4-6 uur) voldoende werkzaam is). Als alternatief voor propranolol wordt de ultrakort werkende bètablokker esmolol aanbevolen (oplaaddosis van 0,25-0,5 mg/kg in 5 tot 10 min. i.v., gevolgd door een continu infuus van 0,05-0,1 mg/kg/min).

In uitzonderingsgevallen kan behandeling met hemodialyse, plasmaferese, hemoperfusie of een emergency thyroïdectomie worden overwogen.

#### Conclusie

Bij een patiënt met een bewezen thyreotoxicose is de diagnose thyreotoxische crise gebaseerd op klinische, en niet op biochemische, parameters.

D Burch(1), Wartofsky(2)

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat patiënten met een thyreotoxische crise op een intensive care afdeling moeten worden behandeld waarbij de vitale functies worden bewaakt en zo nodig worden ondersteund en waarbij een aantal specifieke maatregelen wordt genomen gericht op de afgifte en werking van schildklierhormoon.



## Literatuur

1. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 263-277.
2. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 651-657.

## III.4. Subklinische hyperthyreoïdie

### III.4.1 Inleiding

Sinds het beschikbaar komen van gevoelige bepalingen voor het thyreoidstimulerend hormoon (TSH) worden regelmatig subklinische schildklierfunctiestoornissen gevonden. Subklinische hyperthyreoïdie is een biochemische diagnose en wordt gedefinieerd als de combinatie van een onderdrukte serum TSH-concentratie en een serumconcentratie vrij T4 en T3 in het normale gebied, ten gevolge van ofwel behandeling met schildklierhormoon ofwel een overproductie van T4 en/of T3. Geringe symptomen van hyperthyreoïdie kunnen al dan niet aanwezig zijn. Een afwijkende TSH-waarde betekent dat de serumwaarde van vrij T4 voor het individu niet normaal is, ook al ligt deze in het normale referentiegebied. Andere oorzaken van onderdrukking van de TSH-concentratie dienen te zijn uitgesloten, zoals medicatiegebruik (dopamine, glucocorticoïden), "non-thyroidal illness" en hypofysaire of hypothalamische insufficiëntie (1).

De oorzaken van endogene subklinische hyperthyreoïdie zijn gelijk aan die van manifeste hyperthyreoïdie, te weten multinodulair struma, solitaire autonome nodus, ziekte van Graves of thyreoïditis. De prevalentie van endogene subklinische hyperthyreoïdie bedraagt 0,7 tot 1,9%, die van exogene subklinische hyperthyreoïdie 1,3 tot 2,0% (2,3). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met subklinische hyperthyreoïdie normaliseert de TSH-spiegel na enige tijd. Daarom wordt aangeraden om het laboratoriumonderzoek altijd eerst te herhalen, b.v. na 1 tot 3 maanden, wanneer de patiënt weinig of geen klachten heeft of na 1 tot 2 weken, wanneer er duidelijk klachten zijn van hyperthyreoïdie of wanneer sprake is van atriumfibrilleren of andere cardiale problemen. In geval van een persisterende endogene subklinische hyperthyreoïdie wordt geadviseerd een schildklierscintigrafie te verrichten om de oorzaak van de endogene subklinische hyperthyreoïdie vast te stellen (4).

Er zijn aanwijzingen dat een subklinische hyperthyreoïdie een ongunstige invloed heeft op morbiditeit en mogelijk ook sterfte (4,5).

### III.4.2 Effecten van subklinische hyperthyreoïdie

Subklinische hyperthyreoïdie hangt statistisch significant samen met boezemfibrilleren; onderzoekers van het Framingham-cohort stelden vast dat bij mensen ouder dan 60 jaar met een TSH-spiegel < 0,1 mU/l na 10 jaar de cumulatieve incidentie van atriumfibrilleren 28% was, vergeleken met 11% in de groep met een normale TSH-concentratie. Van de groep met een TSH < 0,1 mU/l en atriumfibrilleren had 15% een manifeste hyperthyreoïdie en 85% een subklinische (6). Het verhoogde risico van atriumfibrilleren bij subklinische hyperthyreoïdie werd recent bevestigd door Cappola et al. (7). In deze studie hadden personen met een serum TSH < 0,44 mU/l in vergelijking met euthyreote individuen na een follow-up van 13 jaar een tweevoudig verhoogde kans op atriumfibrilleren. Daarnaast lijken de vorm en de functie van het hart ongunstig te worden beïnvloed door subklinische hyperthyreoïdie (8). Kleine studies laten een daling van de polsfrequentie en verbetering van echografische parameters (zoals de linkerventrikelmassa index) na behandeling zien (9,10). Of subklinische hyperthyreoïdie leidt tot een verhoogde cardiovasculaire sterfte is onzeker. Parle et al. (5) vonden in hun populatiestudie van mensen van 60 jaar of ouder dat de totale mortaliteit en de cardiovasculaire mortaliteit hoger waren bij personen met een serum TSH < 0,5 mU/l na een follow-up van 2-5 jaar. Gussekloo et al. (11) vervoegden een cohort van individuen ouder dan 85 jaar gedurende 4 jaar. Degenen met een verlaagd TSH-gehalte hadden de hoogste mortaliteit. In tegenstelling hiermee vonden Walsh et al.

(12) in een jonger cohort (gemiddelde leeftijd 50 jaar) geen verhoogde frequentie van cardiovasculaire mortaliteit. Ook Cappola et al. (7) vonden in hun recente prospectieve populatiestudie geen toename in cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met subklinische hyperthyreoïdie.

Verder hangt subklinische hyperthyreoïdie statistisch significant samen met osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (13). Er zijn aanwijzingen dat de fractuurincidentie verhoogd is. In een grote studie hadden vrouwen boven de 65 jaar met een TSH-spiegel < 0,1 mU/l een ruim 3 maal zo grote kans op heupfracturen (95% CI: 1,0 tot 12,9) en een ruim viermaal zo grote kans op wervelfracturen (95% CI: 1,3 – 15,6) dan vrouwen met een normale TSH-spiegel (vrij T4- en T3-waarden werden in deze studie niet gemeten) (14). Kleine studies laten een verbetering van de botdichtheid zien na behandeling van endogene subklinische hyperthyreoïdie (15, 16).

Tot slot lijkt het cognitief functioneren negatief te worden beïnvloed: een grote prospectieve studie laat een meer dan drievoudig verhoogd risico van dementie zien bij patiënten met subklinische hyperthyreoïdie (95% CI: 1,2 tot 10,0) (17). Het mechanisme hierachter is nog onduidelijk.

### III.4.3 Subklinische hyperthyreoïdie: behandelen of niet behandelen?

Recent heeft een consensuspanel, ingesteld door de American Endocrine Society, de American Thyroid Association en de American Association of Clinical Endocrinologists de mate van bewijs beoordeeld met betrekking tot de associatie tussen onbehandelde subklinische hyperthyreoïdie en de volgende klinische parameters: progressie naar manifeste hyperthyreoïdie, negatieve cardiale eindpunten met uitzondering van atriumfibrilleren, atriumfibrilleren, cardiale disfunctie, systemische en neuropsychiatrische symptomen, verminderde botdichtheid en fracturen. Tevens werd de mate van bewijs beoordeeld van behandeling van subklinische hyperthyreoïdie met betrekking tot deze klinische parameters (4). Het resultaat van de beoordeling van de literatuur door dit consensuspanel is weergegeven in tabel 11. Uit de tabel kan worden afgeleid dat er weinig bewijs is met betrekking tot het gunstige effect van behandeling van subklinische hyperthyreoïdie op de bovenbeschreven klinische parameters. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan met betrekking tot behandeling van subklinische hyperthyreoïdie. Er is derhalve geen bewijs dat behandeling een gunstig effect heeft op het voorkomen van atriumfibrilleren. Hetzelfde geldt voor osteoporose.

Tabel 11:

**Table 2. Quality of Evidence on the Strength of Association and Benefits of Treatment of Subclinical Hyperthyroidism**

Clinical Condition	Strength of Association		Benefits of Treatment	
	Serum TSH 0.1-0.45 mIU/L	Serum TSH <0.1 mIU/L	Serum TSH 0.1-0.45 mIU/L	Serum TSH <0.1 mIU/L
Progression to overt hyperthyroidism	Insufficient	Good	None	None
Adverse cardiac end points apart from atrial fibrillation	Fair	*	None	None
Atrial fibrillation	Insufficient	Good	None	None
Cardiac dysfunction	Insufficient	Fair	*	Insufficient
Systemic hyperthyroid and neuropsychiatric symptoms	Insufficient	Insufficient	None	Insufficient
Reduced bone mineral density	None	Fair†	None	Fair
Fractures	None	Insufficient	None	None

Abbreviation: TSH, thyroid-stimulating hormone.

\*Data did not distinguish between serum TSH concentrations of 0.1 to 0.45 mIU/L and TSH lower than 0.1 mIU/L.

†Noted particularly in postmenopausal women and women with previous history of overt hyperthyroidism.

Uit: Surks et al (4)

## Conclusies

	Subklinische hyperthyreoïdie is een biochemische diagnose. Geringe symptomen van hyperthyreoïdie kunnen al dan niet aanwezig zijn
<b>Niveau 1</b>	Subklinische hyperthyreoïdie hangt statistisch significant samen met boezemfibrilleren en met verminderde botdichtheid (met name bij postmenopauzale vrouwen).  A1 (Surks 2004)
	Er zijn géén gerandomiseerde klinische trials beschikbaar, met betrekking tot behandeling van subklinische hyperthyreoïdie. Er is dus géén bewijs dat behandeling van endogene subklinische hyperthyreoïdie een gunstig effect heeft op het voorkómen van boezemfibrilleren of op de botdichtheid.

## Aanbevelingen

Naar de mening van de werkgroep dienen patiënten met een onderliggend schildklierlijden en een bij herhaling aangetoonde subklinische hyperthyreoïdie (m.n. indien de TSH-spiegel < 0,1 mU/l bedraagt) te worden behandeld indien er symptomen van hyperthyreoïdie bestaan, wanneer er atriumfibrilleren (en/of andere cardiale pathologie) aanwezig is, of wanneer er sprake is van een verminderde botdichtheid. Aan dit advies liggen pathofysiologische en epidemiologische overwegingen ten grondslag.

Naar de mening van de werkgroep zijn wel en niet behandelen bij overige patiënten met endogene subklinische hyperthyreoïdie beide te verdedigen opties. Bij het maken van een keuze dienen naar de mening van de werkgroep de menopauzestatus en de leeftijd van de patiënt te worden betrokken. De werkgroep adviseert postmenopauzale vrouwen en personen ouder dan 60 jaar te behandelen, m.n. indien de TSH-spiegel < 0,1 mU/l bedraagt. Wanneer tot een expectatief beleid wordt besloten, wordt jaarlijkse controle aanbevolen.

## Literatuur

1. Corssmit EPM, Wiersinga WM. Subklinische hyperthyreoïdie: niet per se een schildklierandoening. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147: 1153-1155.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-534.
3. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. Arch Intern Med 1991; 151: 165-168.
4. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-238.
5. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet 2001; 358: 861-865.
6. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331: 1249-1252.
7. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006; 295: 1033-1041.

8. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-223.
9. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672-1677.
10. Faber J, Wijnberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391-396.
11. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.
12. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467-2472.
13. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356.
14. Bauer DC, Ettinger B, Nevit MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-568.
15. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 421-424.
16. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 285-290.
17. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733-737.

### III.5. Thyreoïditis

#### Inleiding

Thyreoïditis is ontsteking van de schildklier. Dit kan verschillende oorzaken hebben: fysisch (palpatie, bestraling), microorganismen en autoïmunititeit. In dit hoofdstuk zullen twee vormen van thyreoïditis worden besproken: subacute granulomateuze thyreoïditis en subacute lymfocyttaire thyreoïditis. Postpartumthyreoïditis wordt apart besproken in hoofdstuk V.4 (1).

#### III.5.1 Subacute granulomateuze thyreoïditis (thyreoïditis van De Quervain)

Subacute granulomateuze thyreoïditis kent een aantal synoniemen: subacute – De Quervain (2) – thyreoïditis, subacute non-suppuratieve thyreoïditis, pseudo-reuscel-thyreoïditis of struma granulomatosa.

##### *Epidemiologie*

De incidentie is ongeveer een vijfde tot een achtste van de incidentie van de ziekte van Graves (3,4). In een Japanse studie had 2.2% van alle 151.094 patiënten die in een periode van 7 jaar werden verwezen voor een schildklierziekte een subacute granulomateuze thyreoïditis (5).

Subacute granulomateuze thyreoïditis ontstaat doorgaans tussen het 30-ste en 60-ste levensjaar, de gemiddelde leeftijd bij presentatie is 44 jaar. De man-vrouw verhouding wordt wisselend gerapporteerd van 1 : 3 tot 1:10 (5-9).

*Etiologie*

De meest gangbare opvatting is dat subacute granulomateuze thyreoïditis wordt veroorzaakt door een virale infectie of een postvirale inflammatie (1). Een aantal studies heeft een associatie gerapporteerd tussen de bof en het ontstaan van een subacute granulomateuze thyreoïditis (10).

*Beloop*

In 75% van de gevallen presenteert een subacute granulomateuze thyreoïditis zich met een passagere thyreotoxicose met een mild beloop (5,6,11). De thyreotoxicose wordt veroorzaakt door destructie van de schildklier en is dus 'self-limiting'. Gewoonlijk duurt de thyreotoxicose 2-10 weken, permanente hypothyreoïdie ontstaat zelden (6,12). In een studie van Nikolai et al. werden 124 patiënten gedurende 1-15 jaar gevolgd en werden geen patiënten met een hypothyreoïdie gevonden (11). Iitaka et al. vonden in een studie bij 3344 patiënten die een subacute granulomateuze thyreoïditis hadden doorgemaakt een recidiefpercentage van ruim 2%, gemiddeld diende het recidief zich na 14,5 ± 4,5 jaar aan (5).

*Diagnostiek*

Veel voorkomende klachten zijn: pijn in de schildklierregio, moeheid, malaise, spier- en gewrichtspijn (6,8,13). Bij lichamelijk onderzoek is er doorgaans een struma palpabel, vrijwel altijd is palpatie van de schildklier pijnlijk (6,13). Laboratoriumonderzoek laat in 97% van de gevallen een bezinking > 40mm in het eerste uur zien (5). Geringe anemie en leukocytose worden vaak gevonden (6). Bij schildklierscintigrafie is de opname laag (gewoonlijk < 2%) (5,6).

De differentiaaldiagnose omvat: acute pharyngitis, acute infectieuze thyreoïditis en bloeding in een pre-existente nodus (1). Omdat de behandeling van deze aandoening anders is, is het van groot belang om een zekere diagnose te stellen. Een pijnlijk struma wijst op een schildklieraandoening. Subacute granulomateuze thyreoïditis gaat gepaard met een thyreotoxicose terwijl een bloeding in een nodus zich niet presenteert met een thyreotoxicose. Acute infectieuze thyreoïditis geeft in het algemeen meer systemische symptomen (koorts, pijn, verhoogde bezinking) dan een subacute granulomateuze thyreoïditis. In geval van twijfel kan een diagnostische punctie worden verricht (1).

*Behandeling*

Behandeling in de acute fase is puur symptomatisch en in asymptomatische gevallen dus niet geïndiceerd. Niet-steroidale ontstekingsremmers (bijvoorbeeld aspirine 3-6 maal daags 600 mg) zijn eerste keus (5,6,14). Als na 3-4 dagen onvoldoende pijnstilling is bereikt, kunnen steroïden - bijvoorbeeld prednison 40 mg/dag - worden ingezet (5,15). Steroïden moeten binnen 48 uur tot aanzienlijke klachtenvermindering lijden. Na 4 dagen kan de prednison worden verlaagd naar 30 mg en vervolgens wekelijks met 5 mg worden gereduceerd. De thyreotoxicose kan symptomatisch worden behandeld met bètablokkers (bijvoorbeeld 40-120 mg propranolol of 25-50 mg atenolol per dag) gedurende 4 tot 6 weken. Thyreostatica zijn niet effectief - er is immers geen overproductie van schildklierhormoon - en dienen niet te worden gegeven.

De behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-Thyroxine. Na 2 maanden kan worden geprobeerd de substitutiebehandeling te staken om te zien of remissie is opgetreden (1).

*Vervolgbeleid*

Er zijn geen gegevens die aantonen dat na een initieel herstel van subacute granulomateuze thyreoïditis de kans op ontwikkeling van hypothyreoïdie is verhoogd. Om die reden wordt na initieel herstel geen follow-up geadviseerd (1).

**Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	De incidentie van subacute granulomateuze thyreoïditis is ongeveer een vijfde tot een achtste van de incidentie van de ziekte van Graves.  C Nikolai(3), Woolner(4)
<b>Niveau 3</b>	In 75% van de gevallen presenteert een subacute granulomateuze thyreoïditis zich met een passagere thyreotoxicose met een mild beloop.  C Iitaka(5), Lazarus(6), Nikolai(11)
<b>Niveau 4</b>	Behandeling van de inflammatie is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's eventueel gevolgd door steroïden.

	De thyreotoxicose kan symptomatisch worden behandeld met bètablokkers. D Iitaka(5), Lazarus(6), Volpe(14)
<b>Niveau 3</b>	Er zijn geen gegevens om aan te tonen dat na een initieel herstel van subacute granulomateuze thyreoïditis de kans op ontwikkeling van hypothyreoïdie is verhoogd. C Woolner(4), Iitaka(5), Lazarus(6)

### Aanbevelingen

Behandeling van de inflammatie bij subacute granulomateuze thyreoïditis is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's, eventueel gevolgd door steroïden.

Behandeling van thyreotoxicose in het kader van subacute granulomateuze thyreoïditis dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker. Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicose in het kader van subacute granulomateuze thyreoïditis.

Behandeling van hypothyreoïdie kan na twee maanden worden gestaakt om te zien of remissie is opgetreden.

### III.5.2 Subacute lymfocyttaire thyreoïditis

Subacute lymfocyttaire thyreoïditis en postpartumthyreoïditis kunnen worden beschouwd als varianten van chronische lymfocyttaire thyreoïditis (Ziekte van Hashimoto) (1). Indien de aandoening zich presenteert in het eerste jaar postpartum dan wordt het postpartumthyreoïditis genoemd (1).

#### *Epidemiologie*

De prevalentie van subacute lymfocyttaire thyreoïditis wordt wisselend opgegeven en varieert van 0-23% van alle gevallen van thyreotoxicose (16-21). Subacute lymfocyttaire thyreoïditis kan op alle leeftijden ontstaan. Het komt iets vaker voor bij vrouwen dan bij mannen met een man-vrouw verhouding van 2:3 tot 1:2 (6,17).

#### *Etiologie*

Subacute lymfocyttaire thyreoïditis wordt veroorzaakt door een destructieve auto-immuunthyreoïditis. De luxerende factor(en) is/zijn onbekend (1).

#### *Beloop*

In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie (1). Subacute lymfocyttaire thyreoïditis kan zich echter ook presenteren met een passagere thyreotoxicose of hypothyreoïdie. De thyreotoxicose duurt doorgaans 1 tot 2 maanden en gaat altijd spontaan over (immers destructie gemedieerd) (1). Permanente hypothyreoïdie ontstaat in ongeveer 6% van de gevallen.

#### *Diagnostiek*

Subacute lymfocyttaire thyreoïditis moet met name worden onderscheiden van de ziekte van Graves (1). Ophthalmopathie en de aanwezigheid van TSH-receptorantistoffen wijzen op de ziekte van Graves. Bij schildklierscintigrafie is in geval van subacute lymfocyttaire thyreoïditis de opname laag (1).

#### *Behandeling*

De behandeling van thyreotoxicose is in geval van klachten symptomatisch, met een bètablokker (bijvoorbeeld 40-120 mg propranolol of 25-50 mg atenolol per dag) (1). Asymptomatische patiënten behoeven niet te worden behandeld. De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit

substitutie met L-Thyroxine (1). Thyreostatica zijn niet effectief – er is immers geen overproductie van schildklierhormoon – en dienen niet te worden gegeven.

#### Vervolgbeleid

Gezien de kans op het ontwikkelen van een permanente hypothyreoïdie wordt jaarlijkse controle van de schildklierfunctie geadviseerd (1).

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	De prevalentie van subacute lymfocyttaire thyreoïditis wordt wisselend opgegeven. Deze varieert van 0-23% van alle gevallen van thyreotoxicose.  C Dorfman(16), Nikolai(17), Schorr(18), Vitug(19), Williams(20), Woolf(21)
<b>Niveau 3</b>	In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie. Subacute lymfocyttaire thyreoïditis kan zich echter ook presenteren met een passagere thyreotoxicose of hypothyreoïdie.  C Berghout(1)
<b>Niveau 4</b>	De behandeling van thyreotoxicose is in geval van klachten symptomatisch met een bètablokker (bijvoorbeeld 40-120 mg propranolol of 25-50 mg atenolol per dag). De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-Thyroxine.  D Berghout(1)
<b>Niveau 3</b>	De kans op het ontwikkelen van een permanente hypothyreoïdie is ongeveer 6%.  C Nikolai(11)

#### Aanbevelingen

Behandeling van thyreotoxicose in het kader van subacute lymfocyttaire thyreoïditis dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker. Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicose in het kader van subacute lymfocyttaire thyreoïditis.

De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-thyroxine.

#### Literatuur

1. Berghout A, Muller AF. Multinodular goiter, toxic adenoma and thyroiditis. In: Harris PE, Bouloux P-MG, Biller BMK, editors. Endocrinology in Clinical Practice. first ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2003. 269-285.
2. De Quervain F. Die akute nicht eiterige thyreoïditis und die beteiligung der schilddrüse an akute intoxicationen und infektionen überhaupt. Mitteilungen aus dem grenzgebieten der medizinen und chirurgie 1904; 2: 1-165.
3. Nikolai TF. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism. Thyroid Today 1989; 2: 1.
4. Woolner LB, McConahey WM, Bears OH. Granulomatous thyroiditis (De Quervain thyroiditis). J Clin Endocrinol Metab 1957; 17: 1202-1221.
5. Iitaka M, Momotani N, Ishii J, Ito K. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 466-469.

6. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's. The thyroid, a fundamental and clinical text. 7-th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. 577-591.
7. Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, Cupini C, Aghini-Lombardi F et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 321-323.
8. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14: 107-120.
9. Volpe R. Subacute thyroiditis. In: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R, editors. *Thyroid function and disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. 179
10. Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps virus and subacute thyroiditis. Evidence for a causal association. *Lancet* 1957; 1: 1062-1063.
11. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1455-1458.
12. de Bruin TW, Riekhoff FP, de Boer JJ. An outbreak of thyrotoxicosis due to atypical subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 396-402.
13. Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1275-1284.
14. Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993; 3: 253-255.
15. Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, Fukazawa H, Yoshida K, Kaise K et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 339-344.
16. Dorfman SG, Cooperman MT, Nelson RL, Depuy H, Peake RL, Young RL. Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter. *Ann Intern Med* 1977; 86: 24-28.
17. Nikolai TF, Brosseau J, Kettrick MA, Roberts R, Beltaos E. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* 1980; 140: 478-482.
18. Schorr AB, Miller JL, Shtasel P, Rose LI. Low incidence of painless thyroiditis in the Philadelphia area. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 379-380.
19. Vitug AC, Goldman JM. Silent (painless) thyroiditis. Evidence of a geographic variation in frequency. *Arch Intern Med* 1985; 145: 473-475.
20. Williams I, Ankrett VO, Lazarus JH, Volpe R. Aetiology of hyperthyroidism in Canada and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37: 245-248.
21. Woolf PD, Daly R. Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Am J Med* 1976; 60: 73-79.



## IV. THERAPIE PRIMAIRE HYPOTHYREOÏDIE

### IV.1. Klinische hypothyreoïdie

#### Inleiding

Primaire hypothyreoïdie is gedefinieerd als de situatie waarin de TSH-concentratie is verhoogd en de concentratie van vrij T4 is verlaagd (1). Primaire hypothyreoïdie wordt veroorzaakt door ziekten waarbij schildklierweefsel wordt aangetast of waarbij de synthese van schildklierhormoon is verstoord (1). Onbehandelde primaire hypothyreoïdie kan vele klachten veroorzaken. Kenmerkende symptomen zijn: koude-intolerantie, obstipatie, droge huid, bradycardie, heesheid en verminderd cognitief functioneren (2). In ernstige gevallen kan hartfalen, coma en mentale retardatie (kinderen) ontstaan (2).

#### Prevalentie en etiologie

In bevolkingsonderzoeken worden prevalentiecijfers van 0,3-0,4% gerapporteerd (3-5). De prevalentie is bij vrouwen groter dan bij mannen en neemt toe met de leeftijd (2); bij vrouwen ouder dan 60 jaar tot 2% (6). De meest voorkomende oorzaak van hypothyreoïdie is auto-immuunthyreoïditis (2,7). Andere oorzaken zijn iatrogen – na thyreoïdectomie of radioactief jodium – , congenitale hypothyreoïdie, aangeboren aandoeningen als het syndroom van Down of Turner, of medicatie (amiodarone, lithium) (2). Wereldwijd is jodiumdeficiëntie echter de meest prevalentie oorzaak van hypothyreoïdie (2).

#### IV.1.1 Behandeling

Algemeen: Het doel van de behandeling is het laten verdwijnen van klachten en het voorkomen van complicaties. Dit kan bij de meeste – maar niet alle – patiënten worden gerealiseerd door het bereiken van euthyreoïdie. Ook bij optimale behandeling is niet iedere patiënt volledig klachtenvrij. Er zijn vaak restklachten ondanks een biochemisch adequate substitutie, waardoor de kwaliteit van leven verminderd blijft (8,9).

Hypothyreoïdie wordt behandeld met levothyroxine (LT4) (2,10). De plasma halfwaardetijd van L-thyroxine is 7 dagen, waardoor na het bereiken van een 'steady state' zeer stabiele T4- en T3-concentraties worden gemeten (2). Thyroxine wordt in de dunne darm geresorbeerd, waarbij 80% van een orale dosis wordt opgenomen (2).

Dosering: De substitutiedosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en de etiologie van de hypothyreoïdie. De gemiddelde substitutiedosering voor volwassenen is 1,8 microgram/kg, de spreiding is groot en de behoefte aan schildklierhormoon is na ("near-total") thyreoïdectomie in het algemeen groter dan bij hypothyreoïdie op auto-immuunbasis (2).

Bij jonge gezonde patiënten kan direct worden gestart met een volledige substitutiedosering (2). In een gerandomiseerde prospectieve studie van 50 gezonde patiënten (gemiddelde leeftijd 47 jaar) werd een titratierigime (startdosering 25 microgram/dag met dosis aanpassing iedere 4 weken) vergeleken met onmiddellijke start van een volledige substitutiedosis (1,6 microgram/kg). Het gebruik van een volledige substitutiedosering gaf sneller euthyreoïdie, maar er waren geen verschillen in de kwaliteit van leven tussen beide groepen. Er waren geen cardiovasculaire complicaties (11). Op grond van bovenstaande gegevens heeft de werkgroep bij jonge, gezonde patiënten geen voorkeur voor een snel of langzaam titratieschema. Bij ouderen (op grond van referentie (12) arbitrair gedefinieerd als > 59 jaar) of patiënten met relevante co-morbiditeit (met name cardiale ischemie) wordt geadviseerd om langzamer te starten: bijvoorbeeld een startdosering van 25 microgram, waarbij de dosis iedere twee weken met 25 microgram wordt verhoogd tot 75 microgram waarna op geleide van TSH verder wordt getitreerd. Iedere 4-6 weken kan op geleide van TSH en FT4 de dosis worden aangepast (eerder is gezien de lange halfwaardetijd van L-thyroxine zinloos). Het streven is een TSH in het referentiegebied. Er zijn op dit moment geen argumenten om bij de standaardbehandeling van patiënten met een primaire hypothyreoïdie te streven naar een laagnormale TSH (13,14).

In het algemeen wordt geadviseerd L-thyroxine eenmaal daags, een half uur voor het ontbijt in te nemen. Uit recent Nederlands onderzoek is gebleken dat als L-thyroxine vlak voor het slapen gaan wordt ingenomen, dit hogere FT4- en lagere TSH-waarden tot gevolg heeft (15). L-thyroxine kan dus zowel 's ochtends op de nuchtere maag als 's avonds voor het slapen gaan worden ingenomen. Bij inname 's avonds is de benodigde dosering om euthyreoïdie te bereiken lager dan bij inname 's ochtends (15).

Bij stabiel ingestelde patiënten kan worden volstaan met jaarlijkse controle van het TSH. Er zijn geen argumenten om de behandeling routinematig in de tweede lijn te laten plaatsvinden.

Ten aanzien van het beleid bij zwangerschap wordt nadrukkelijk verwezen naar het hoofdstuk hypothyreoïdie en zwangerschap. Voor de substitutie van hypothyreoïdie na de behandeling van een schildklier carcinoom wordt verwezen naar de desbetreffende CBO-richtlijn.

#### Persisterende klachten na biochemisch optimale behandeling en T4/T3-combinatietherapie

Ondanks een biochemisch optimale instelling houdt een belangrijk deel van de patiënten die worden behandeld voor hypothyreoïdie nog klachten (8,9). Een van de mogelijke verklaringen is dat er geen bijdrage vanuit de schildklier is aan de beschikbare hoeveelheid T3 (2).

In een recente meta-analyse van 11 studies met in totaal 1216 gerandomiseerde patiënten bleek er – ten aanzien van lichaamsspijn, depressie, angst, kwaliteit van leven en lipiden - geen verschil tussen T4/T3-combinatietherapie versus T4-monotherapie (16). Tussen de behandelgroepen waren er geen verschillen in bijwerkingen (16). In de zojuist beschreven meta-analyse is een grote Nederlandse studie opgenomen waarin T4 en T3 in verschillende [microgram]verhoudingen zijn gedoseerd (5:1 en 10:1) en waarin T4/T3-combinatietherapie wordt vergeleken met T4-monotherapie (17). Patiënten verkozen de combinatietherapie waarin de verhouding van T4:T3 = 5:1. Deze voorkeur voor T4/T3-combinatietherapie werd niet weerspiegeld in de uitkomsten van vragenlijsten aangaande stemming, moeheid, kwaliteit van leven, algemene psychopathologie of in een testbatterij met betrekking tot neurocognitief functioneren. Wel bleek gewichtsverlies geassocieerd met voorkeur voor T4/T3-combinatietherapie. In de groep patiënten die combinatietherapie gebruikte in een T4:T3 verhouding van 5:1 (de behandelarm die de patiënten verkozen) was echter in 51% van de patiënten het TSH onderdrukt en was er een geringe – maar statistisch significante – toename in hartfrequentie en parameters van botopbouw. Het gewichtsverlies was derhalve mogelijk een teken van oversubstitutie. Om die reden wordt T4/T3-combinatietherapie niet als standaardbehandeling geadviseerd voor patiënten met primaire hypothyreoïdie (17).

Voor de praktijk is het verdedigbaar om bij patiënten met persisterende klachten te streven naar een TSH in het laagnormale gebied. Daarnaast is het van belang om alternatieve oorzaken van de klachten zorgvuldig na te gaan, in dit verband dient nadrukkelijk aandacht te worden geschonken aan met primaire – auto-immuun – hypothyreoïdie geassocieerde ziektebeelden zoals diabetes mellitus type I, (auto-immuun) bijnierschorsinsufficiëntie, pernicieuze anemie en coeliakie.

Ten aanzien van het beleid bij zwangerschap wordt nadrukkelijk verwezen naar het hoofdstuk hypothyreoïdie en zwangerschap. Op grond van theoretische overwegingen wordt het gebruik van T4/T3-combinatietherapie tijdens zwangerschap nadrukkelijk ontraden.

#### **IV.1.2 Geneesmiddelinteracties**

Verschillende medicamenten interfereren met de opname van schildklierhormoon door de tractus digestivus. Galzuurbinders, ijzerzouten, antacida, calciumcarbonaat, aluminiumhydroxide en sucralfaat verminderen de resorptie van thyroxine (18-23). In casuïstische mededelingen is gemeld dat ook raloxifene en ciproxin de absorptie van thyroxine verminderen (24,25). Het advies is om tussen inname van bovengenoemde middelen en L-thyroxine een interval van 2-4 uur aan te houden. Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en rifampicine veroorzaken een snellere klaring van L-thyroxine waardoor er een hogere behoefte aan schildklierhormoon ontstaat (26-29). Behandeling met oestrogenen leidt via een verhoging van het thyroxinebindend globuline in sommige gevallen ook tot een klinisch relevante verhoogde behoefte aan schildklierhormoon (30).

#### **IV.1.3. Ongewenste effecten van overbehandeling met L-thyroxine**

Oversubstitutie resulteert in subklinische of zelfs manifeste hyperthyreoïdie. Dit komt frequent voor. Zo bleek in een studie ruim 14-23% van alle met schildklierhormoon behandelde patiënten een onderdrukt TSH te hebben (31-33).

Bij patiënten ouder dan 60 jaar met een subklinische hyperthyreoïdie was de cumulatieve incidentie van atriumfibrilleren drie maal hoger dan bij patiënten met een normaal TSH (12). Opgemerkt moet worden dat in deze studie slechts een minderheid van de deelnemers een 'exogene' subklinische hyperthyreoïdie had (i.e. werd behandeld met schildklierhormoon). Subklinische hyperthyreoïdie heeft ook ongunstige effecten op de botmineraaldichtheid. In een tweetal meta-analysen bleek dat oversubstitutie (i.c. een onderdrukt TSH) tot een significante verslechtering van de botmineraaldichtheid leidt in postmenopausale - maar niet in premenopausale – vrouwen (34,35). Tenslotte is in patiënten ouder dan 60 jaar met een spontaan onderdrukt TSH (deze patiënten werden niet met schildklierhormoon behandeld) de mortaliteit mogelijk verhoogd (36).

**Overige overwegingen**

Het is van belang om oog te hebben voor het feit dat een deel van de patiënten die worden behandeld voor primaire hypothyreoïdie ondanks biochemisch optimale instelling restklachten houdt. Mogelijk dat het gebruik van een langwerkend T3-preparaat in de toekomst een belangrijke bijdrage kan leveren aan de behandeling van restklachten ondanks biochemisch optimale instelling (37). Mogelijk dat ook de ontwikkeling van ziektespecifieke vragenlijsten - om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen schildklierhormoonwaarden en specifieke domeinen van kwaliteit van leven – kunnen helpen om de behandeling verder te optimaliseren.

**Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Het is mogelijk om bij jonge gezonde patiënten direct te starten met een volledige substitutiedosering T4.  B Roos(11)
<b>Niveau 4</b>	Bij oudere patiënten (> 59 jaar) of patiënten met relevante – met name cardiovasculaire – co-morbiditeit is het advies om de T4-substitutie langzaam op te bouwen.  B1 Sawin(12), Parle(36)
<b>Niveau 2</b>	Er dient te worden gestreefd naar een instelling waarbij de TSH-waarde normaal is. B1 Sawin(12), Faber(14), Parle(36), Franklyn(38)
<b>Niveau 3</b>	Het advies is om levothyroxine elke dag op dezelfde wijze – bij voorkeur op een lege maag - in te nemen. Dit kan zowel 's ochtends als 's avonds (de benodigde dosering is bij inname 's avonds lager).  C Bolk(15)
<b>Niveau 3</b>	Diverse medicamenten interfereren met opname en metabolisme van schildklierhormoon.  C Campbell(18), Campbell(19), Harmon(21), Singh(22), Witztum(23), Cooper(24), Siraj(25), Isley(27), Oppenheimer(28), Arafah(30), Liel(39)
<b>Niveau 1</b>	De combinatietherapie van levothyroxine met liothyronine heeft geen voordelen boven de behandeling met alleen thyroxine.  A1 Grozinsky-Glasberg(16)
<b>Niveau 4</b>	Er is onvoldoende informatie over dierlijke schildklierhormoonpreparaten om deze te kunnen aanbevelen.  D
<b>Niveau 3</b>	Bij personen ouder dan 60 jaar is een onderdrukt TSH geassocieerd met het ontstaan van atriumfibrilleren en mogelijk ook met een verhoogde totale, in het bijzonder cardiovasculaire, mortaliteit.  B1 Sawin(12), Parle(36)
<b>Niveau 3</b>	Bij postmenopausale vrouwen leidt oversubstitutie tot een verhoogde botafbraak.  B2 Faber(34), Uzzan(35)

**Aanbevelingen**

Bij de behandeling van primaire hypothyreoïdie bij gezonde patiënten kan met een volledige substitutiedosis worden gestart. Bij patiënten ouder dan 59 jaar of bij patiënten met cardiovasculaire co-morbiditeit wordt een lagere startdosering geadviseerd.

Blijf bij primaire hypothyreoïdie de dosering levothyroxine verhogen tot de TSH-concentratie binnen het referentiegebied is gekomen en de patiënt klachtenvrij is. Verhoog de dosering niet verder als

de TSH-waarde 0,5 mU/l is.

Geef als voorschrift voor het gebruik van levothyroxine: inname eenmaal daags op een lege maag, elke dag op dezelfde wijze.

Galzuurbinders, ijzervzouten, antacida, calciumcarbonaat, aluminiumhydroxide en sucralfaat moeten niet binnen 2-4 uur van levothyroxine worden ingenomen.

Bij starten of staken van oestrogenen verdient het aanbeveling om na zes weken de schildklierfunctie te controleren.

Een adequaat ingestelde patiënt kan voor verdere controles worden terugverwezen naar de huisarts.

Behandeling met thyroxine heeft de voorkeur boven behandeling met de combinatie levothyroxine met liothyronine.

Het gebruik van dierlijke schildklierhormoonpreparaten wordt ontraden.

## Literatuur

1. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text.* ninth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 697-699.
2. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):526-534.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499.
5. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de VF, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006; 52(1):104-111.
6. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34(1):77-83.
7. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2):99-107.
8. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5):577-585.
9. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6):747-753.
10. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331(3):174-180.
11. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(15):1714-1720.

12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1249-1252.
13. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5):633-637.
14. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2624-2630.
15. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(1):43-48.
16. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2592-2599.
17. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2666-2674.
18. Campbell JA, Schmidt BA, Bantle JP. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1994; 121(2):152.
19. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117(12):1010-1013.
20. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle FG et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1787-1795.
21. Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):658-659.
22. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000; 283(21):2822-2825.
23. Witzum JL, Jacobs LS, Schonfeld G. Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46(5):838-840.
24. Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skadberg O. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ* 2005; 330(7498):1002.
25. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med* 2003; 163(11):1367-1370.
26. Cavlieri RR, Sung LC, Becker CE. Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37(2):308-316.
27. Isley WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1987; 107(4):517-518.
28. Oppenheimer JH, Bernstein G, Surks MI. Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J Clin Invest* 1968; 47(6):1399-1406.

29. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1996; 275(19):1495-1498.
30. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1743-1749.
31. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen Pract* 1995; 45(391):93-95.
32. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43(368):107-109.
33. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3):764-769.
34. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(4):350-356.
35. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12):4278-4289.
36. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358(9285):861-865.
37. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle. *Thyroid* 2004; 14(4):271-275.
38. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV et al. Long-term thyroxinetreatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340(8810):9-13.
39. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 1994; 97(4):363-365.

## IV.2. Subklinische hypothyroïdie

### Inleiding

Subklinische hypothyroïdie is gedefinieerd als de situatie waarin het TSH verhoogd is en de waarde van vrij T4 normaal is (1). Andere oorzaken voor een verhoogd TSH dienen te zijn uitgesloten; voorbeelden hiervan zijn: herstel na ernstige ziekte ('non-thyroidal illness', zie hoofdstuk 1), herstel van thyreoïditis (subacuut/destructief of postpartum), behandeling met injecties recombinant-TSH, recente aanpassing in schildklierhormoonsubstitutie (waarbij nog geen evenwicht is bereikt). Vaak wordt er aan deze definitie nog toegevoegd 'zoals bepaald op twee verschillende tijdstippen'. Patiënten kunnen zowel symptomatisch als asymptomatisch zijn. Klachten zijn vaak aspecifiek, zoals vermoeidheid en gewichtstoename (1,2). Een mogelijke verklaring voor het gegeven dat sommige patiënten met een subklinische hypothyroïdie wel en anderen (met vaak dezelfde FT4-waarde) geen klachten hebben, kan zijn dat de interindividuele variatie van de FT4-spiegels veel groter is dan de intra-individuele variatie (3). Dit betekent dat bij de interpretatie van individuele schildklierhormoonwaarden het gebruik van populatiestudies gebaseerde normaalwaarden een simplificatie inhoudt (2,3). Ieder individu heeft een relatief klein referentieinterval dat bij de interpretatie van de schildklieruitslagen niet als zodanig bekend is (2).

### Prevalentie

De prevalentie varieert in de diverse studies van 4 tot 8.5%. De prevalentie van een verhoogd TSH neemt zowel bij vrouwen als mannen toe met de leeftijd; bij vrouwen ouder dan 60 jaar worden prevalentiecijfers tot 20% beschreven (1). Bij mannen ouder dan 74 jaar is de prevalentie vrijwel identiek als bij vrouwen tussen de 65 en 74 jaar (4).

### Natuurlijk beloop

Ontwikkeling van manifeste hypothyreoïdie: Van alle patiënten met subklinische hypothyreoïdie zal per jaar 2 tot 5% een manifeste hypothyreoïdie (verhoogd TSH en verlaagd FT4) ontwikkelen (1). In het natuurlijk beloop gaat op grond van diverse studies 3 tot 55% van alle patiënten met een subklinische hypothyreoïdie op den duur over in manifeste hypothyreoïdie. Belangrijke determinanten voor progressie naar manifeste hypothyreoïdie zijn de hoogte van het TSH, aanwezigheid van TPO-antistoffen en voorgaande behandeling met radioactief jodium.

Huber et al. beschrijven dat gedurende een periode van 10 jaar 28% van de 82 patiënten (allen vrouwen) met subklinische hypothyreoïdie manifest hypothyreoot geworden zijn; 68% bleef een subklinische hypothyreoïdie houden; en 4 % was genormaliseerd. Uit deze studie blijkt ook dat van patiënten met een TSH-gehalte < 6 mU/L niemand manifest hypothyreoot was geworden (5). Na exclusie van de patiënten met een TSH-gehalte < 6 mU/L was de cumulatieve incidentie van manifeste hypothyreoïdie na 10 jaar 55.3%. Van patiënten met een TSH tussen 6 en 12 mU/L was na 10 jaar 42.8% en van de patiënten met een TSH >12 mU/L was na 10 jaar 76.9% manifest hypothyreoot.

In de studie van Vanderpump et al. – met een follow-up duur van 20 jaar – blijkt dat 33% van de vrouwen met een bij inclusie bestaand TSH > 6 mU/L na 20 jaar een manifeste hypothyreoïdie heeft ontwikkeld; indien bij inclusie ook TPO-antistoffen aantoonbaar zijn is dit 55% (6). Ook in de studies van Huber et al. en Diez et al. wordt aangetoond dat de aanwezigheid van TPO-antistoffen een onafhankelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van manifeste hypothyreoïdie (5,7). Hierbij is de toegevoegde waarde van de aanwezigheid van TPO-antistoffen afhankelijk van de uitgangswaarde van het TSH: bij een TSH < 6 mU/L neemt het risico op manifeste hypothyreoïdie in de aanwezigheid van TPO-antistoffen met 40% toe; bij een TSH > 6 en < 12 mU/L neemt het risico op manifeste hypothyreoïdie in de aanwezigheid van TPO-antistoffen met 80% toe en bij TSH > 12 mU/L neemt het risico op manifeste hypothyreoïdie in de aanwezigheid van TPO-antistoffen met 40% toe (5).

Het probleem bij de bestudering van de meeste studies is dat niet alleen patiënten in de studies zijn opgenomen met spontane – vrijwel altijd auto-immuun - hypothyreoïdie maar ook patiënten met in de voorgeschiedenis behandeling met radioactief jodium vanwege hyperthyreoïdie of een schildklieroperatie. Deze patiënten kunnen in principe een ander natuurlijk beloop hebben.

Cardiovasculair risico: In vrijwel alle literatuur over dit onderwerp worden surrogaatmarkers zoals systolic time-intervals, plasmalipiden en linkerventrikel ejectionfractie gebruikt. Het effect op de plasmalipiden is echter minimaal. Uit diverse studies blijkt dat het gemiddelde totaal cholesterolgehalte met 0.20 mmol/l afneemt bij corrigeren van het TSH-gehalte met L-Thyroxine (1,5,8-10).

Er zijn twee studies naar natuurlijk beloop, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. In een follow-up studie uit Noord-Oost Engeland (Whickham) bleek dat er geen toegenomen incidentie was van cardiovasculaire gebeurtenissen gedurende een periode van 20 jaar (11). In een recente studie in Japan van 257 patiënten bleek bij een follow-up duur van gemiddeld 8 jaar dat er alleen bij mannen een associatie met ischemische hartziekte - maar niet met cerebrovasculaire accidenten - bestond (12).

Interventiestudies: Er zijn slechts 5 dubbelblind gerandomiseerde interventiestudies verricht (13-17). Het totale aantal hierin bestudeerde patiënten is laag: 185. Drie van de vijf studies lieten een significant effect op symptomatologie zien. Echter al deze studies hebben belangrijke tekortkomingen. De patiëntenpopulatie van deze studies is inhomogeen (iatrogene hypothyreoïdie na ablatieve behandeling met radioactief jodium of chirurgie, auto-immuunhypothyreoïdie). De TSH-range bij de geïncludeerde patiënten is erg groot, 5 – 50 mU/L, en de bestudeerde populatie betrof voornamelijk vrouwen met een leeftijd rond de 55 jaar (13-17).

Of de aanwezigheid van klachten die niet anders te verklaren zijn (denk in geval van de aanwezigheid van schildklierantistoffen aan andere auto-immuunaandoeningen) een indicatie vormt voor behandeling met schildklierhormoon is controversieel (1). De commissie is van oordeel dat bij klachten van vermoeidheid en/of klachten van depressieve of cognitieve aard een proefbehandeling met schildklierhormoon gedurende tenminste drie maanden valt te overwegen (2).

Van belang is verder om hier op te merken dat in een recent prospectief Nederlands bevolkingsonderzoek onder 85-plussers met een subklinische hypothyreoïdie juist een lagere sterftekans bestond (18). In deze leeftijdscategorie wordt behandeling van een subklinische hypothyreoïdie ontraden.

### Overige overwegingen

Indien tot een proefbehandeling wordt besloten is het advies om geleidelijk met L-thyroxine te starten met bijvoorbeeld een startdosering van 25 microgram waarbij de dosis na twee weken met 25 microgram wordt verhoogd tot 50 microgram, waarna op geleide van TSH verder wordt getitreerd. Het streven is een TSH in het referentiegebied. Indien tot proefbehandeling wordt besloten, dient iedere 4-6 weken op geleide van TSH en FT4 de dosis te worden aangepast (eerder is gezien de lange halfwaardetijd van L-thyroxine zinloos). Voor de praktijk is het verdedigbaar om bij patiënten met persisterende klachten te streven naar een TSH in het laagnormale gebied. Bij stabiel ingestelde patiënten kan worden volstaan met jaarlijkse controle van het TSH. Bij behandeling van subklinische hypothyreoïdie bestaat een risico van overbehandeling; van alle met L-thyroxine behandelde patiënten heeft 14-23% een subklinische hyperthyreoïdie (19-21).

Bij zwangerschap wordt, gezien de potentiële nadelige gevolgen voor het kind indien behandeling achterwege wordt gelaten, geadviseerd om een subklinische hypothyreoïdie wel te behandelen. Ten aanzien van het beleid bij zwangerschap wordt nadrukkelijk verwezen naar het hoofdstuk hypothyreoïdie en zwangerschap.

Bij niet-behandelde patiënten wordt jaarlijkse controle van het TSH geadviseerd.

### Conclusies

	Subklinische hypothyreoïdie is vooral bij vrouwen een prevalentie aandoening. B1 Surks(1), Canaris(4)
<b>Niveau 3</b>	De kans op ontwikkeling van een manifeste hypothyreoïdie is afhankelijk van het TSH: TSH < 6 mU/l: nihil; TSH > 6 en < 12 mU/l ruim 40%; bij een TSH > 12 mU/l ruim 75%. B1 Huber(5), Vanderpump(11)
<b>Niveau 3</b>	Bepaling van TPO-antistoffen kan van nut zijn om het risico van manifeste hypothyreoïdie in te schatten, met name indien het TSH > 6 en < 12 mU/l is. B1 Huber(5), Diez(7)
	De op klinische eindpunten gebaseerde studies die een positief effect van behandeling aantonen zijn van onvoldoende kwaliteit. Cooper(13), Jaeschke(14), Kong(15), Meier(16), Nystrom(17)
<b>Niveau 2</b>	Er zijn geringe positieve effecten van behandeling aangetoond op de cholesterolconcentratie. B Surks(1), Huber(5), Bindels(8), Danese(9), Tanis(10)
<b>Niveau 4</b>	Bij klachten van vermoeidheid en/of klachten van depressieve of cognitieve aard valt een proefbehandeling met schildklierhormoon gedurende tenminste drie maanden te overwegen.
<b>Niveau 4</b>	Bij zwangerschap en zwangerschapswens wordt, gezien de potentiële nadelige gevolgen voor het kind indien behandeling achterwege wordt gelaten, geadviseerd om een subklinische hypothyreoïdie wel te behandelen.
<b>Niveau 3</b>	Bij hoogbejaarden (> 85 jaar) is behandeling van subklinische hypothyreoïdie mogelijk schadelijk. B1 Gussekloo(18)



## Aanbevelingen

De commissie acht het redelijk om personen met een TSH > 12 mU/l – gezien de grote kans op progressie naar manifeste hypothyreoïdie - te behandelen. Gezien het kleine aantal studies en de matige kwaliteit van deze studies wordt geadviseerd om personen met een TSH < 12 mU/l niet routinematig te behandelen.

In samenspraak met de patiënt kan een proefbehandeling van minimaal drie maanden worden gestart, een dergelijke behandeling dient alleen in geval van duidelijke verbetering van klachten te worden gecontinueerd.

Bij patiënten die niet met L-thyroxine worden behandeld, wordt jaarlijkse controle van het TSH geadviseerd.

Bij zwangerschap of zwangerschapswens wordt geadviseerd om een subklinische hypothyreoïdie wel te behandelen.

## Literatuur

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2):228-238.
2. Corssmit EP, Wiersinga WM. [Subclinical functional disorders of the thyroid gland]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(24):1162-1167.
3. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):1068-1072.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):526-534.
5. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3221-3226.
6. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1):55-68.
7. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4890-4897.
8. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(2):217-220.
9. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):2993-3001.
10. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(6):643-649.
11. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6(3):155-160.

12. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3365-3370.
13. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101(1):18-24.
14. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996; 11(12):744-749.
15. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112(5):348-354.
16. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4860-4866.
17. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29(1):63-75.
18. Gussekloo J, van EE, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292(21):2591-2599.
19. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen Pract* 1995; 45(391):93-95.
20. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43(368):107-109.
21. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3):764-769.

### IV.3. Myxoedeemcoma

#### Inleiding

Myxoedeemcoma is een ernstige – levensbedreigende – hypothyreoïdie. Het klinisch beloop kenmerkt zich doorgaans door verminderd bewustzijn gepaard gaande met respiratoire insufficiëntie en hypothermie (1). Daarnaast hebben de meeste patiënten ook andere klachten en symptomen van hypothyreoïdie zoals droge huid, haaruitval, myxoedeem, heesheid en hyporeflexie (1). In het algemeen is er een al langer bestaande hypothyreoïdie waarbij door een luxerend moment (Tabel 12) het klinische beeld van een myxoedeemcoma ontstaat (1).

Tabel 12

**Luxerende factoren** Uit ref (1)

Hypothermie

Infectie

Cerebrovasculair accident

Decompensatio cordis

Geneesmiddelen: *Anesthetica, Sedativa, Anxiolytica, Narcotica, Amiodarone*

Trauma

Gastrointestinale bloeding

**Metabole factoren:** *Hypoglykemie, Hyponatriëmie, Hypoxemie, Hypercapnie, Acidose, Hypercalciëmie***Prevalentie en etiologie**

Myxoedeemcoma is een zeldzame aandoening. Door middel van een enquête uitgevoerd in 800 Duitse ziekenhuizen in de periode 1993-1995 werden 24 patiënten geïdentificeerd waarbij de diagnose myxoedeemcoma was gesteld (2). De gemiddelde leeftijd was 73 jaar en de man-vrouw verhouding was 1:5 (2). In 16 gevallen was sprake van een auto-immuunhypothyreoïdie, bij 6 patiënten was de hypothyreoïdie veroorzaakt doordat enige tijd na thyreoïdectomie de schildklierhormoonsubstitutie was gestaakt, 1 patient was hypothyreoot na behandeling met radioactief jodium en bij een patient was sprake van een secundaire hypothyreoïdie (2). Uiteindelijk overleden 6 van de 24 (25%) patiënten (2).

**Diagnose en behandeling**Diagnose

Verminderd bewustzijn bij een patient met klachten en symptomen die passen bij hypothyreoïdie – met name hypothermie – moet de verdenking op myxoedeemcoma doen rijzen (1). Veel voorkomende verschijnselen zijn: hypothermie, hypoventilatie, hyponatriëmie, hypoglykemie, bradycardie en hypotensie. Daarnaast is er vaak een luxerend moment aanwijsbaar en een voorgeschiedenis van – behandeld – schildklierlijden. Bij laboratoriumonderzoek zijn vaak een anemie, hyponatriëmie, hypoglykemie, hypercholesterolemie, verhoogd lactaatdehydrogenase en creatinekinase aantoonbaar.

Uiteraard dienen ook de TSH-, FT4-, en T3-waarden te worden bepaald. Van belang is om bij de interpretatie van de schildklierfunctie rekening te houden met de aanwezigheid van 'non-thyroidal-illness' (zie hoofdstuk 1.6); hierdoor kan het TSH slechts gering zijn verhoogd, bovendien kan myxoedeemcoma ook worden veroorzaakt door een secundaire hypothyreoïdie. Waarden van FT4 en T3 zijn altijd aanzienlijk verlaagd (1).

Behandeling

Gezien de hoge mortaliteit is het van groot belang om de behandeling zo snel mogelijk te starten. In de meeste gevallen zal het niet mogelijk zijn om te wachten tot de schildklierfunctie bekend is. Behandeling dient plaats te vinden op een intensieve zorg afdeling en kan in twee componenten worden verdeeld: behandeling van de hypothyreoïdie en ondersteuning van vitale functies.

1. *Schildklierhormoonsubstitutie*: er is controverse of de schildklierhormoonsubstitutie dient te bestaan uit T4 of T4 én T3. Er zijn aanwijzingen dat met name in ouderen – doorgaans de leeftijdscategorie waarin myxoedeemcoma zich presenteert – extreem hoge doses T4 (500 microgram en meer) aanleiding geven tot oversterfte. Daarnaast treedt het effect van T4 later op dan van T3, dat enkele uren na intraveneuze toediening al een meetbaar effect geeft.

De werkgroep adviseert T4/T3-combinatietherapie:

- T4 als oplaaddosis 200-250 microgram intraveneus, gevolgd door 100 microgram na 24 uur en vervolgens 50 microgram per dag (indien mogelijk per os anders intraveneus)(1).
- T3: als oplaaddosis 10 microgram, gevolgd door 10 microgram iedere 8 uur intraveneus totdat de vitale parameters zijn genormaliseerd en de behandeling kan worden gecontinueerd met T4 per os (1).

2. *Ondersteuning van vitale functies*: In het algemeen bestaat dit uit ondersteuning van de ventilatie, toediening van ruime hoeveelheden intraveneuze vloeistoffen ter ondersteuning van de bloeddruk en correctie van elektrolytstoornissen en hypoglykemie, behandeling van hypothermie en een eventueel onderliggende infectie. Van belang is om in die gevallen waarin er verdenking is op –

secundaire – bijnierschorsinsufficiëntie vroegtijdig te starten met hydrocortison (bv. 100 mg als oplaaddosis, gevolgd door 100 mg iedere 8 uur) (1).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Myxoedeemcoma is een zeer zeldzame aandoening met een hoge mortaliteit. De initiële diagnose wordt op klinische gronden gesteld.
<b>Niveau 4</b>	C Reinhardt(2) De behandeling dient op een afdeling voor intensieve zorg plaats te vinden.

### Aanbevelingen:

Gezien de hoge mortaliteit en co-morbiditeit van het myxoedeemcoma is de werkgroep van mening dat de behandeling van patiënten met een myxoedeemcoma op een afdeling intensieve zorg dient plaats te vinden. De vitale functies dienen hierbij te worden bewaakt en zo nodig ondersteund.

De behandeling dient initieel te bestaan uit parenterale schildklierhormoonsubstitutie in hoge doses en ondersteuning van vitale functies.

### Literatuur

1. Wartofsky L. Myxedema coma. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text. ninth edition ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.; 2005. 850-855.
2. Reinhardt W, Mann K. Incidence, clinical picture and treatment of hypothyroid coma. Results of a survey. Med Klin (Munich) 1997; 92: 521-524.

## IV.4. Caput selectum- Hypothyreoïdie door Lithiumgebruik

### Inleiding

Struma ontstaat in ongeveer 50% (variërend van 4-60%) van met lithium behandelde patiënten. Lithium remt de secretie van schildklierhormoon; de hiermee gepaard gaande stijging in het TSH geeft uiteindelijk aanleiding tot het ontstaan van een struma (1-4). De prevalentie van manifeste hypothyreoïdie was in een overzicht van 4681 met lithium behandelde patiënten 3,4% (5). Subklinische hypothyreoïdie ontstaat in wel 20-30% van de met lithium behandelde patiënten (3,5,6). Ook hyperthyreoïdie komt vaker voor bij met lithium behandelde patiënten en kan worden veroorzaakt door de ziekte van Graves, toxisch nodulair struma of subacute lymfocyttaire thyreoïditis (7,8).

Risicofactoren voor het ontstaan van hypothyreoïdie zijn: vrouwelijk geslacht en de aanwezigheid van schildklierantistoffen (5,9).

### Diagnostiek, follow-up en behandeling

Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en anti-TPO-antistoffen te bepalen (5). Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen (5).

Behandeling is op de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Struma ontstaat in ongeveer 50% (variërend van 4-60%) van met lithium behandelde patiënten.
	B1 Lazarus(1), Perrild(2), Bocchetta(3), Lee(4)

<b>Niveau 3</b>	De prevalentie van manifeste hypothyreoïdie is ongeveer 3-4%. B2 Singer(5)
<b>Niveau 4</b>	Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en anti-TPO te bepalen. Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen. D Singer(5)
<b>Niveau 4</b>	Behandeling is op de de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen. D Singer(5)

### Aanbevelingen

- Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en schildklierautoantistoffen te bepalen. Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen.
- Behandeling is op de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen.

### Literatuur

1. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8: 909-913.
2. Perrild H, Hegedus L, Bastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147(11):1518-1521.
3. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83(3):193-198.
4. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992; 26(3):173-178.
5. Singer PA. Primary hypothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text. ninth edition ed.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. 745-753.
6. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100(2):217-223.
7. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(6):759-764.
8. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(4):501-508.
9. Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J. Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970; 49(7):1357-1367.

## V. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN IN DE ZWANGERSCHAP EN POSTPARTUMPERIODE

### V.1. Inleiding

Tijdens de zwangerschap ondergaat de maternale schildklierfunctie aanzienlijke veranderingen. Allereerst is de jodiumbehoefte door jodiumtransport naar de foetus verhoogd. Tijdens zwangerschap en lactatie is de aanbevolen jodiumintake daarom hoger dan normaal, namelijk minimaal 250 µg per dag (1,2). Onder invloed van toename van de oestrogeenconcentratie in het bloed stijgt de TBG-concentratie in het bloed met een factor 2 tot 2,5 met een plateau na 12 weken. De toename van de TBG-concentratie wordt veroorzaakt door een verhoogde TBG-productie in de lever en tevens door een verlaagde TBG-afbraak in de lever. Door de toename van de TBG-concentratie in het bloed stijgen de spiegels van totaal T4 en T3. Ten gevolge van toename van de concentratie van hCG in het bloed stijgen aan het eind van het eerste trimester de concentraties van vrij T4 en T3, gewoonlijk binnen het normale gebied. Tegelijkertijd daalt de concentratie van TSH in het serum bij 10% van alle zwangeren tot < 0,4 mU/l (3). In de tweede helft van de zwangerschap is er een daling van de vrije schildklierhormoonspiegels. Bij de foetus komt de hypofyse-schildklieras vanaf de 12<sup>e</sup> week langzaam op gang. Voor de ontwikkeling van de foetale hersenen is schildklierhormoon nodig en daarom is in de eerste helft van de zwangerschap de foetus afhankelijk van moederlijk schildklierhormoon.

### V.2. Hyperthyreoïdie en zwangerschap

0,1 – 0,4% van alle zwangeren heeft een hyperthyreoïdie. Hyperthyreoïdie in de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogde kans op spontane abortus en foetale morbiditeit/mortaliteit (partus prematurus, laag geboortegewicht en doodgeboorte) (4). Bedreigend voor foetus en neonatus zijn ook de kans op het ontstaan van foetale resp. neonatale Graves' hyperthyreoïdie (zie verder). Hoewel alle vormen van hyperthyreoïdie die buiten de zwangerschap voorkomen ook in de zwangerschap kunnen voorkomen, is de combinatie van Graves' hyperthyreoïdie met zwangerschap verreweg het meest frequent (ongeveer 85% van alle gevallen van hyperthyreoïdie in de zwangerschap). (5-7). Bij deze vorm van hyperthyreoïdie treedt vaak een remissie van de hyperthyreoïdie in de tweede helft van de zwangerschap op, met na de partus niet zelden een recidief. Een bijzondere vorm van hyperthyreoïdie in de zwangerschap is de zogenaamde hCG-gemedieerde hyperthyreoïdie. In een milde vorm, welke geen behandeling behoeft, komt dit voor aan het eind van het eerste trimester bij 10 tot 20% van de gezonde zwangeren, met name in geval van meerlingzwangerschap. Een meer uitgesproken vorm van hCG-gemedieerde hyperthyreoïdie wordt soms gezien in combinatie met hyperemesis gravidarum: 30-60% van alle vrouwen met hyperemesis hebben verhoogde vrije T4-spiegels en een gesupprimeerde TSH-spiegel (8-10), maar slechts een gering percentage van deze vrouwen is klinisch hyperthyreoot (9,11-13). Een ernstige hCG-gemedieerde hyperthyreoïdie komt voor bij vrouwen met een mola hydatidosa of choriocarcinoom (14).

#### Diagnostiek van hyperthyreoïdie in de zwangerschap

Bij de diagnostiek van hyperthyreoïdie in de zwangerschap dient rekening te worden gehouden met de verhoogde totale T4- en T3-concentraties in de zwangerschap en met het feit dat er in de tweede helft van de zwangerschap niet alleen een daling optreedt van de vrije T4-spiegel maar ook met het feit dat veel vrije T4-bepalingen de vrije T4-concentratie in de zwangerschap onderschatten, met name in de tweede helft van de zwangerschap. In het derde trimester is de vrije T4-concentratie ±30% lager in vergelijking met buiten de zwangerschap (15,16). Voor wat betreft de interpretatie van de TSH-spiegel in de zwangerschap dient rekening te worden gehouden met de fysiologische TSH-daling aan het eind van het eerste trimester (zie boven). Voor het achterhalen van de oorzaak van een eenmaal vastgestelde hyperthyreoïdie in de zwangerschap is een schildklierscintigrafie uiteraard gecontra-indiceerd. Bepaling van antistoffen tegen TSH-receptoren is aangewezen om de diagnose Graves' hyperthyreoïdie te kunnen stellen (4).

#### Behandeling van hyperthyreoïdie in de zwangerschap

Wanneer er bij een vrouw met een (Graves') hyperthyreoïdie zwangerschapswens is op korte of lange termijn dient altijd te worden overwogen om de hyperthyreoïdie vóór de zwangerschap definitief te bestrijden door middel van behandeling met radioactief jodium of operatie. Hierbij dient te worden bedacht dat zwangerschap in de eerste 6 maanden na behandeling met radioactief jodium gecontra-

indiceerd is en dat een eenmalige behandeling met radioactief jodium soms niet afdoende is. In overleg met de patiënte kan echter ook worden gekozen voor medicamenteuze therapie (zie verder), met name bij al wat oudere vrouwen, die op korte termijn zwanger willen worden. Wanneer er reeds een zwangerschap is, is behandeling van een hyperthyreoïdie met radioactief jodium uiteraard absoluut gecontra-indiceerd en is operatieve therapie minder aantrekkelijk. Daarom wordt in de zwangerschap meestal gekozen voor medicamenteuze behandeling van de hyperthyreoïdie, waarbij wordt gestreefd naar vrije T4-concentraties in het serum in het hoognormale gebied (17,18). Dit betekent monotherapie en frequente controle van de schildklierfunctie (b.v. elke 4 weken). Traditioneel wordt de voorkeur gegeven aan behandeling met PTU boven behandeling met thiamazol omdat thiamazolgebruik in verband is gebracht met een congenitale afwijking van de foetale schedel, aplasia cutis, en ook met andere congenitale malformaties zoals oesofagusatresie en choanenatresie (18-24). Gestreefd wordt naar behandeling met de laagst mogelijke dosis PTU (b.v. 3 dd 25 mg). Bij 1/3 van de vrouwen kan het thyreostaticum worden gestopt in het derde trimester. Zwangeren die wegens de ziekte van Graves met thyreostatica worden behandeld dienen behalve door een internist ook altijd te worden gecontroleerd door een gynaecoloog, waarbij speciaal moet worden gelet op groei van het kind, hartfrequentie en schildklier grootte (echografie). In uitzonderingsgevallen wordt operatieve therapie voor hyperthyreoïdie in de zwangerschap toegepast, bij voorkeur in het tweede trimester. Tijdens het geven van borstvoeding lijkt behandeling met thyreostatica (PTU < 300 mg per dag en thiamazol < 20 mg per dag) veilig voor het kind (25-28).

#### Foetale en neonatale Graves' hyperthyreoïdie

De ziekte van Graves wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van auto-antistoffen gericht tegen de TSH-receptor in het bloed. Van belang is dat deze antistoffen de placenta kunnen passeren en de functie van de foetale schildklier kunnen beïnvloeden. Indien de titer hoog genoeg is kan er een foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie ontstaan (ook hypothyreoïdie is mogelijk). Deze antistoffen kunnen bij de moeder in het bloed aanwezig blijven, ook wanneer de hyperthyreoïdie door middel van behandeling met radioactief jodium of door middel van operatie definitief bezworen is. Foetale Graves' hyperthyreoïdie is vrij zeldzaam (bij circa 1-5 % van alle zwangerschappen bij vrouwen met de ziekte van Graves) (29), maar is toch belangrijk omdat er in circa 20% van de gevallen intra-uteriene vruchtdood optreedt. Foetale hyperthyreoïdie ontwikkelt zich pas in het derde trimester, omdat pas dan de passage van de antilichamen door de placenta voldoende is, en tevens omdat de TSH-receptor bij de foetus pas na 20-25 weken functioneel is. Symptomen zijn groeiachterstand, foetale tachycardie (meer dan 160/min), decompensatio cordis en struma-ontwikkeling bij de foetus, waardoor vernauwing van de trachea en problemen tijdens de baring kunnen ontstaan (30-34). De behandeling is moeilijk en bestaat uit het geven van schildklierremmende medicijnen aan de moeder (eventueel in combinatie met extra schildklierhormoon). Soms wordt de hyperthyreoïdie pas postpartum vastgesteld (neonatale Graves' hyperthyreoïdie). Deze vorm van neonatale hyperthyreoïdie is tijdelijk, daar de maternale antistoffen tegen de TSH-receptor binnen 2-3 maanden door de neonat worden geklaard.

Het is mogelijk het risico van het krijgen van foetale/neonatale Graves' hyperthyreoïdie in te schatten door middel van bepaling van de titer aan antistoffen tegen TSH-receptoren. Geadviseerd wordt om deze bepaling te laten verrichten bij alle zwangeren met de ziekte van Graves in heden of verleden (30,31,35-37). De bepaling kan plaatsvinden in het eerste of tweede trimester en moet, indien de titer verhoogd is, worden herhaald in het derde trimester. Indien de uitslag van de antistofbepaling in het derde trimester positief is, bestaat er een duidelijk verhoogd risico van foetale/neonatale hyperthyreoïdie. In deze situatie dient de zwangerschap door een gynaecoloog te worden begeleid met speciale aandacht voor foetale tachycardie. In verband met dit laatste is het raadzaam een echografie te verrichten rond de 32<sup>ste</sup> week. Direct na de geboorte dient de neonat door de kinderarts klinisch en biochemisch te worden gecontroleerd met o.a. hormoonbepalingen in de navelstreng, direct postpartum en op dag 2 en 10 na de geboorte.

#### **Aanbevelingen**

Bij een vrouw met (Graves') hyperthyreoïdie en zwangerschapswens heeft het de voorkeur om de hyperthyreoïdie vóór de zwangerschap definitief te bestrijden door middel van behandeling met radioactief jodium of operatie. In overleg kan echter ook worden gekozen voor medicamenteuze therapie, met name bij al wat oudere vrouwen, die op korte termijn zwanger willen worden.

Zwangeren die wegens de ziekte van Graves met thyreostatica worden behandeld, dienen behalve door een internist ook altijd door een gynaecoloog te worden gecontroleerd.

Bij een zwangere vrouw met (Graves') hyperthyreoïdie is medicamenteuze behandeling van de hyperthyreoïdie aangewezen, waarbij wordt gestreefd naar vrije T4-concentraties in het serum in het hoognormale gebied. Hierbij wordt de voorkeur gegeven aan monotherapie met PTU.

Bij alle zwangeren met de ziekte van Graves in heden of verleden dient de titer aan antistoffen tegen TSH-receptoren te worden bepaald in het 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> trimester. Indien deze titer verhoogd is moet de titerbepaling in het 3<sup>e</sup> trimester worden herhaald. Bij een positieve TSH-antistoftiter is er een verhoogd risico van foetale en neonatale hyperthyreoïdie. Om deze op te sporen is speciale aandacht voor foetale tachycardie gewenst.

## Literatuur

1. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from national health and nutrition examination surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3401-3408.
2. Glinoeer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11: 471-481.
3. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 329-332.
4. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 267-288.
5. Niswander KR, Gordon M, Berendes HW. The women and their pregnancies. In: Niswander KR, Gordon M, eds. *The collaborative perinatal study of the National Institute of Neurologic Disease and Stroke*. Philadelphia: WB Saunders 1972; 246-249.
6. Glinoeer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-864.
7. Mandel SJ. Thyroid disease and pregnancy. In: Cooper DS, ed. *Medical management of thyroid disease*. New York: Marcel Dekker 2001; 387-418.
8. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Al Kandari F. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 218-222.
9. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992a; 167: 648-652.
10. Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Dherbomez A, Wemeau JL, et al. Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 204-209.
11. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002; 109: 683-688.
12. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992b; 75: 1333-1337.
13. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 31-41.
14. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-434.



15. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 2004; 50: 581-584.
16. D'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet, Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxin assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 942-947.
17. Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU level measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 101-107.
18. Martinez-Frias ML, Cereijo A, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 1992; 339: 742-743.
19. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4: 129-133.
20. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43-46.
21. Greenberg F. Brief clinical report: choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 28: 931-934.
22. Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Gen* 1998; 75: 220-222.
23. Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid mother on methimazole. *Lancet* 1997; 350: 1520.
24. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo P, Cournot M, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64: 262-266.
25. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. *Lancet* 1980; 1: 736-737.
26. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, Teramo K, Pekonen F, Peltola J, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 81- 87.
27. Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 3: 591-595.
28. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3233- 3238.
29. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
30. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 159-165.
31. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040-1043.
32. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 509-512.

33. Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA Grant SS. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 513-517.
34. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-733.
35. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-163.
36. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidenced based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 584-586.
37. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6093-6098.

### V.3. Hypothyreoidie en zwangerschap

#### V.3.1 Wat zijn de normaalwaarden voor TSH en FT4 tijdens de zwangerschap?

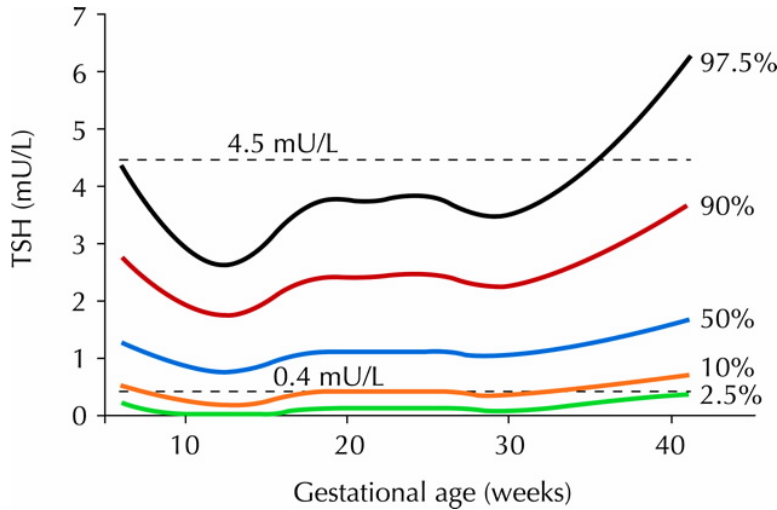
Al vroeg in de zwangerschap treden veranderingen op in de concentratie van maternale schildklierhormonen en hun bindingseiwitten (1,2). Onder invloed van hoge oestrogeenspiegels in de zwangerschap treedt een forse stijging op van het T4-transportbindingseiwit TBG. Verder heeft het placentaire hCG een intrinsiek TSH-effect met als gevolg een schildklierstimulerende activiteit. Daarnaast is er transport van schildklierhormoon van moeder naar foetus via de placenta. Bovengenoemde mechanismen leiden tot veranderingen in serumparameters van de maternale schildklierfunctie in de zwangerschap (3-7). Voor de beoordeling van de maternale schildklierfunctie in de zwangerschap worden vooral TSH en FT4 gebruikt.

- 1) **Serum TSH** : Door het intrinsieke TSH-effect van het hCG zijn de serum TSH-waarden vooral in het eerste trimester lager dan bij niet zwangeren. Het voorstel is om trimesterspecifieke referentiewaarden te gebruiken zoals onder andere verkregen in de studie van Dashe (7) bij 13.599 zwangeren met eenlingzwangerschap en 132 zwangeren met een tweelingzwangerschap (zie fig 2). Het ontwikkelen van "eigenlaboratorium" referentiewaarden verdient de voorkeur.
- 2) **Serum FT4**: Serum FT4-waarden in de zwangerschap vallen in het algemeen binnen niet – zwangere referentiewaarden, hoewel de FT4-bepaling onder invloed staat van veranderde spiegels van o.a. albumine en TBG. In het derde trimester is de vrij T4-concentratie  $\pm$  30% lager in vergelijking met buiten de zwangerschap. Voorzichtigheid is daarom geboden bij interpretatie van serum FT4-waarden in de zwangerschap. Er is behoefte aan trimesterspecifieke en aan eigenlaboratorium referentiewaarden in de zwangerschap.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Serum TSH en in mindere mate FT4-waarden bij zwangeren zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur. Er is behoefte aan trimesterspecifieke en aan eigenlaboratorium referentiewaarden in de zwangerschap.</p> <p>Bij de bepaling van FT4 doen zich in de zwangerschap analytische problemen voor.</p> <p>C Glinoe(1), Berghout(2), O'Leary(3), Soldin(5), Kurioka(6), Dashe(7)</p>
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Fig 2** Zwangerschapsduurspecifiek normogram van TSH-waarden verkregen bij 13.599 zwangeren met een eenling en 132 zwangeren met een tweeling. Dashe JS et al Obstet. Gynecol 2005;106:753-7.



### V.3.2 Zijn er voor- en/of nadelen van behandeling van subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap?

Vanaf 1999 zijn er publicaties verschenen waarbij een relatie wordt gelegd tussen subklinische hypothyreoïdie of geïsoleerde hypothyroxinemie bij zwangeren in het 1<sup>e</sup> trimester, lagere neonatale psychomotorie ontwikkelingsscores en lagere IQ-scores op 4 tot 7 jarige leeftijd (8,9,10). Er zijn geen RCT's die aantonen dat suppletie van levothyroxine bij zwangeren met subklinische hypothyreoïdie leidt tot betere neonatale neurologische ontwikkeling en hogere IQ-scores.

Recent verscheen een grote cohortstudie (11) waarbij de relatie tussen subklinische hypothyreoïdie en de obstetrische uitkomst werd bestudeerd. Van 17.298 zwangeren waren er in het 1<sup>e</sup> trimester 404 zwangeren met een TSH > 97.5 percentiel en een laagnormaal FT4. In deze groep van vrouwen met subklinische hypothyreoïdie trad 3x zov vaak een abruptio placentae op (RR 3.0, 95% CI 1.1-8.2) en geringe toename in vroeggeboorte (RR 1.8, 95% CI 1.1-2.9). Verder hebben zwangere vrouwen met TSH-waarden >10 mU/l significant meer intra-uteriene sterfte (12).

In de literatuur is bij niet-zwangere patiënten met (subklinische) hypothyreoïdie tot 20% overbehandeling met levothyroxine beschreven (13). In de literatuur over subklinische hypothyreoïdie en zwangerschap zijn geen nadelige effecten van thyroxinebehandeling beschreven. Blijft dat onnodige medicalisatie zeker in de zwangerschap onwenselijk is.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Alhoewel er geen RCT's zijn, is het waarschijnlijk dat behandeling van zwangeren met subklinische hypothyreoïdie (TSH > 4 mU/l) leidt tot een betere obstetrische en neonatale uitkomst. Er lijken geen grote nadelen verbonden aan behandeling met levothyroxine van zwangeren met subklinische hypothyreoïdie.  B Casey(11), Negro(14) D Poppe(15)
-----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Aanbeveling

De werkgroep adviseert behandeling van zwangeren met subklinische hypothyreoïdie (TSH > 4 mU/l) met levothyroxine.

### V.3.3 Wat is bekend over behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ongewenste kinderloosheid?

De prevalentie van subklinische hypothyreoïdie bij infertiele vrouwen met en zonder ovulatoire disfunctie is laag en bedraagt 0.23-0.88% (16,17). Manifeste hypothyreoïdie moet worden behandeld, maar er is geen bewijs dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie leidt tot meer zwangerschappen. Aangezien subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap leidt tot slechtere obstetrische en neonatale uitkomsten lijkt het pragmatisch om subklinische hypothyreoïdie bij ongewenste infertiliteit te behandelen. De klinische relevantie van schildklierantistoffen (TPO- en TG-antistoffen) bij infertiliteit en habituele abortus is controversieel. Er lijkt wel een statistische associatie te bestaan, de vraag is echter of dit ook een causale relatie is (14,15).

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	De evidence voor behandeling van subklinische hypothyreoïdie in het kader van infertiliteit en habituele abortus is zwak, doch aangezien de zwangere met subklinische hypothyreoïdie gebaat is bij levothyroxinesubstitutie lijkt preconceptionele behandeling met levothyroxine aan te bevelen.  B Casey(11), Negro(14)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Aanbeveling

De werkgroep adviseert behandeling met levothyroxine van vrouwen met subklinische hypothyreoïdie en zwangerschapswens.

### V.3.4 Wanneer en met hoeveel moet bij patiënten met hypothyreoïdie de dosis schildklierhormoon in de zwangerschap worden opgehoogd?

De toename van de behoefte aan L-thyroxine bij zwangeren met hypothyreoïdie is 25-50% (15,18). Zo spoedig mogelijk in het eerste trimester (d.w.z. bij positieve zwangerschapstest) moet de dosering L-thyroxine met 30% worden verhoogd (in het artikel van Alexander wordt aanbevolen om bij een positieve zwangerschapstest op 2 van de 7 weekdays de dosis L-thyroxine te verdubbelen), waarna op geleide van de TSH de dosering L-thyroxine verder wordt aangepast. Deze aanbeveling komt voort uit een zorgvuldige, doch kleine cohortstudie met beperkte evidence (19). In het algemeen moet uiteindelijk de dosering met 25-50% worden aangepast (19,20). Gestreefd wordt naar een TSH-waarde van 1-2 mU/l.

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Verhoging van de dosering L-thyroxine met 25 tot 50 % in het eerste trimester bij zwangeren met hypothyreoïdie is nodig om de TSH-spiegel in het normale gebied te houden.  C Alexander(19)
-----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Aanbeveling

De werkgroep adviseert verhoging van de dosering levothyroxine met 25-50% in het 1<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap bij vrouwen met hypothyreoïdie (op geleide van de serum TSH-spiegel).

### V.3.5 Is het zinvol om reeds voor de zwangerschap de dosis te verhogen?

Hypothyreoïdie dient preconceptioneel adequaat te worden behandeld, aangezien sublinische hypothyreoïdie in de zwangerschap geassocieerd is met spontane miskramen. Er zijn geen

aanwijzingen dat preconceptionele ophoging van de L-thyroxine dosering zinvol is, aangezien de stijging van oestrogeenspiegels in de vroege zwangerschap de etiologische factor is van de toegenomen L-thyroxine behoefte (19).

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Het lijkt niet zinvol om bij adequaat gesubstitueerde hypothyreoïdie preconceptioneel de L-thyroxine dosering op te hogen.  C. Alexander(19)
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### V.3.6 Hoe frequent dient controle van de TSH- en FT4-spiegel bij zwangeren met hypothyreoïdie plaats te vinden?

Hiervoor is alleen evidence op basis van expert opinion : In het algemeen is TSH- en FT4-bepaling om de 6 weken voldoende<sup>18</sup>, soms is in de eerste helft van de zwangerschap vaker controle nodig.

#### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat controle van TSH en FT4 bij zwangeren met hypothyreoïdie in de zwangerschap om de 6 weken wenselijk is.  D. Alexander(19)
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### V.3.7 Bij welke patiënten met hypothyreoïdie is een bepaling van antistoffen tegen de TSH-receptor (TSI of TBII) nodig en wanneer moet die geschieden?

Alleen bij patiënten met een iatrogene hypothyreoïdie als gevolg van een met radioactief jodium of chirurgie behandelde M Graves is bepaling van antistoffen tegen de TSH-receptor geïndiceerd. Bepaling van deze receptorantistoffen dient in het 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> trimester plaats te vinden (zie ook hyperthyreoïdie en zwangerschap).

#### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat alleen bij zwangeren met een iatrogene hypothyreoïdie als gevolg van een middels radioactief jodium of chirurgie behandelde M Graves, een TSH-receptorantistofbepaling geïndiceerd is.
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### V.3.8 Wanneer is klinische bevalling geïndiceerd?

Bij zwangeren met een adequaat behandelde hypothyreoïdie kan de zwangerschap door de verloskundige worden begeleid en is er geen reden voor een klinische bevalling. Bij zwangeren met een hypothyreoïdie na een (behandelde) M Graves met een positieve titer aan thyreoïdreceptor stimulerende antistoffen is een klinische partus geïndiceerd .

#### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat bij zwangeren met een adequaat behandelde hypothyreoïdie er geen reden is voorbegeleiding van de zwangerschap in de 2 <sup>e</sup> lijn.
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### V.3.9 Wat is het advies bij borstvoeding?

Levothyroxine passeert slechts in geringe mate naar de borstvoeding. Borstvoeding is daarom niet gecontra-indiceerd (21).

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn geen aanwijzingen dat borstvoeding bij kraamvrouwen die levothyroxine gebruiken schadelijk is voor de pasgeborene.  C Briggs(21)
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Literatuur

1. Glinoeer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.
2. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 536-542.
3. O'Leary PC, Boyne P, Atkinson G, Mileham KJ, James I. Longitudinal study of serum thyroid hormone levels during normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 38: 171-179.
4. Toldy E, LOcsei Z, Szabolcs I, Bezzegh A, Kovacs GL. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18: 219-226.
5. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004; 14: 1084-1090.
6. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocr J* 2005; 52: 587-591.
7. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire, Byrd EW, Leveno KJ. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: the importance of gestational-age specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753-757.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
9. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-155.
10. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282-288.
11. Casey B, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105:239-245.
12. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermoes RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-130.

13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgeway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
14. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-2591.
15. Poppe K, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human Reproduction Update* 2003; 9: 149-161.
16. Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1191-1192.
17. Poppe K, Glinioer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12: 997-1001.
18. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Review. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
19. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241-249.
20. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical Review 80. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1679-1682.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7<sup>th</sup> edition (2005) Lippincott Williams & Wilkins.

#### V.4. Postpartumthyreoïditis

##### Definitie

Postpartumthyreoïditis is gedefinieerd als een syndroom van tijdelijke of permanente schildklierfunctiestoornis die ontstaat in het eerste jaar na een partus en wordt veroorzaakt door destructieve auto-immuunthyreoïditis. In een klassiek geval wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie. Postpartumthyreoïditis kan ook optreden na een miskraam vanaf een zwangerschapsduur van 5 weken (1).

##### Incidentie

Wereldwijd varieert de incidentie tussen de 1.1 en 21.1% (1). In een tweetal Nederlandse studies waarin van de in totaal 830 geïnccludeerde vrouwen 613 minstens 8 maanden postpartum werden vervolgd, lag de incidentie tussen 5.2 en 7.2% (2,3).

##### Natuurlijk beloop

Eerste jaar postpartum: In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie. De thyreotoxicose kan optreden vanaf de eerste tot de zesde maand postpartum, duurt doorgaans 1 tot 2 maanden en gaat altijd spontaan over (immers destructiegedemedieerd)(1). Een kwart van de patiënten heeft een thyreotoxicose welke niet wordt gevolgd door hypothyreoïdie. Bij een kwart wordt de thyreotoxicose gevolgd door hypothyreoïdie. De overige 50% presenteert zich met hypothyreoïdie zonder voorafgaande – manifeste – thyreotoxicose. De fase van hypothyreoïdie begint meestal in de vierde tot achtste postpartummaand en duurt 4-6 maanden (1).

Na het eerste jaar postpartum: Van alle patiënten met postpartumthyreoïditis, ontwikkelt uiteindelijk ongeveer een kwart een permanente hypothyreoïdie (4-13). Van belang is op te merken dat dit ook kan optreden na een lange periode van euthyreoïdie (1).

**V.4.1 TPO-antistof screening tijdens de zwangerschap?**

Er is discussie of bij vrouwen met schildklierziekten in de voorgeschiedenis, een positieve familie-anamnese voor schildklierfunctiestoornissen, depressie na een vorige zwangerschap, type 1 diabetes mellitus en andere auto-immuunaandoeningen gescreend zou moeten worden op de aanwezigheid van auto-immuunthyreoïditis, d.m.v. bepaling van TPO-antistoffen (1). Uit de literatuur blijkt dat de prevalentie van de aanwezigheid van TPO-antistoffen in de zwangerschap 10% is. Van deze 10% ontwikkelt ongeveer de helft een postpartumthyreoïditis (14-18).

Een aantal argumenten pleit tegen screening. Het is onduidelijk wat het beste tijdstip van screening zou moeten zijn. Bovendien verloopt de aandoening vaak subklinisch en treedt vaak spontaan herstel op. Ook kan screening een groot aantal fout-positieven opleveren met alle ongewenste gevolgen daarvan.

**V.4.2 'Case-finding': wanneer en bij wie moet TSH worden bepaald in de postpartumperiode ter opsporing van postpartumthyreoïditis?**

Bij vrouwen met klachten wijzend op hypothyreoïdie of thyreotoxicose dient uiteraard het TSH te worden bepaald. Hypothyreoïdie geeft in de postpartumperiode vaak aanleiding tot depressieve klachten, vermoeidheid en constipatie. Thyreotoxicose geeft in de postpartumperiode vaak klachten van vermoeidheid, hartkloppingen, gewichtsverlies, warmte intolerantie en verhoogde prikkelbaarheid (1). De incidentie is het hoogst in de 3e en 6e postpartummaand (19)

**V.4.3 Differentiaaldiagnose en aanvullend onderzoek**

De differentiaaldiagnose is met name van belang in het geval van een thyreotoxicose. Het is van belang Morbus Graves uit te sluiten gezien de consequenties voor de behandeling. Hiertoe zijn bepaling van TSH-receptorstimulerende antistoffen en/of schildklierscintigrafie aangewezen. Tijdens borstvoeding is het gebruik van radioactief jodium gecontra-indiceerd. Door gebruik te maken van technetium als radiodiagnostisch isotoop hoeft de borstvoeding maar 24 uur te worden onderbroken, bij gebruik van jodium-123 is deze termijn 3 dagen (1).

**V.4.4 Behandeling en follow-up van postpartumthyreoïditis**

De behandeling van postpartumthyreotoxicose is in geval van klachten symptomatisch, met een bètablokker. Asymptomatische patiënten hoeven niet te worden behandeld. De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-thyroxine (1). Het valt te overwegen om na een jaar de thyroxinesubstitutie te staken. Omdat permanente hypothyreoïdie ook enkele jaren na een initieel herstel kan ontstaan is follow-up middels TSH-bepaling aan te bevelen. Er zijn geen studies die follow-up duur en interval systematisch hebben onderzocht.

**Conclusies**

<b>Niveau 2</b>	De prevalentie van postpartumthyreoïditis ligt in Nederland tussen 5 en 7.5%. B1 Muller(1), Kuijpers(2), Pop(3)
<b>Niveau 3</b>	Een kwart van de patiënten presenteert zich met alleen thyreotoxicose; bij een kwart gaat thyreotoxicose aan hypothyreoïdie vooraf. In ongeveer de helft van de gevallen ontstaat hypothyreoïdie zonder voorafgaande – manifeste – thyreotoxicose. B2 Muller(1)
<b>Niveau 4</b>	Voor het screenen van alle vrouwen in de postpartumperiode zijn onvoldoende argumenten. Weliswaar is de prevalentie hoog, maar met name is onduidelijk wat het beste tijdstip van screening zou moeten zijn. Bovendien verloopt de aandoening vaak subklinisch dan wel herstelt spontaan. Bovendien kan screening een groot aantal fout-positieven opleveren met alle ongewenste gevolgen daarvan. Het valt te overwegen om omschreven risicopopulaties – schildklierziekten in de voorgeschiedenis of familie-anamnese, depressie na een vorige zwangerschap, type 1 diabetes mellitus en andere auto-immuunaandoeningen – tijdens de zwangerschap te screenen op de aanwezigheid van TPO-antistoffen.
<b>Niveau 4</b>	In omschreven risicopopulaties – schildklierziekten in de voorgeschiedenis of familie-anamnese, depressie na een vorige zwangerschap, type 1 diabetes mellitus en andere auto-immuunaandoeningen – valt het te overwegen om middels TSH-



	bepaling in de derde en zesde maand postpartum aan I te doen.
<b>Niveau 4</b>	Voor het onderscheid met M. Graves is schildklierscintigrafie en/of bepaling van TSH-receptorantistoffen aangewezen. D
<b>Niveau 3</b>	Permanente hypothyreoïdie ontstaat in een kwart van de vrouwen met een doorgemaakte postpartumthyreoïditis en kan ook enkele jaren na een initieel herstel ontstaan. B2 Muller(1)

### Aanbevelingen

Behandeling van thyreotoxicose – in het kader van postpartumthyreoïditis – dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker.  
Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicose in het kader van postpartumthyreoïditis.

Behandeling van hypothyreoïdie kan na een jaar worden gestaakt om te zien of remissie is opgetreden. In geval van kinderwens verdient het aanbeveling om de behandeling te continueren tot de kinderwens is vervuld.

De werkgroep adviseert na een doorgemaakte postpartumthyreoïditis jaarlijkse controle van de schildklierfunctie.

De werkgroep is van mening dat er op dit moment nog onvoldoende argumenten zijn om algemene screening tijdens de zwangerschap te adviseren.

Bij risicogroepen (schildklierziekten in de voorgeschiedenis of familie-anamnese, depressie na een vorige zwangerschap, type 1 diabetes mellitus en andere auto-immuunaandoeningen) is screening op TPO-antistoffen (zo vroeg mogelijk) tijdens de zwangerschap te overwegen. In diezelfde risicogroepen is postpartum casefinding middels TSH-bepaling te overwegen.

### Literatuur

1. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605-630.
2. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? [see comments]. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 36-43.
3. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der HD, van Son MM, Komproe IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 26-30.
4. Barca MF, Knobel M, Tomimori E, Cardia MS, Medeiros-Neto G. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Sao Paulo, Brazil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 21-31.
5. Kita M, Goulis DG, Avramides A. Post-partum thyroiditis in a mediterranean population: a prospective study of a large cohort of thyroid antibody positive women at the time of delivery. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 513-519.

6. Kuijpers JL, Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1959-1966.
7. Lervang HH, Pryds O, Ostergaard Kristensen HP. Thyroid dysfunction after delivery: incidence and clinical course. *Acta Med Scand* 1987; 222: 369-374.
8. Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1987; 147: 221-224.
9. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 71-75.
10. Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 397-401.
11. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 559-564.
12. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid* 2005; 15: 1177-1181.
13. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 367-371.
14. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *Br Med J* 1988; 296: 241-244.
15. Hidaka Y, Nishi I, Tamaki H, Takeoka K, Tada H, Mitsuda N, et al. Differentiation of postpartum thyrotoxicosis by serum thyroglobulin: usefulness of a new multisite immunoradiometric assay. *Thyroid* 1994; 4: 275-278.
16. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM* 1996; 89: 429-435.
17. Sakaiharu M, Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Shimada S, Kobashi G, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 487-492.
18. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el Harazy E, Wallenstein S, Davies TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 645-653.
19. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 2000; 10: 71-77.

## VI. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN EN ARBEID

De factor 'arbeid' kan een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van ziekte. Ongezonde arbeidsomstandigheden kunnen leiden tot werkgerelateerde aandoeningen of een beroepsziekte. Het opsporen van dergelijke omstandigheden, bij uitstek het werkgebied van de bedrijfsarts, kan leiden tot interventies voor de zieke werknemer als individu, maar ook tot maatregelen ter preventie van herhalingen van het optreden van ziekte bij de overige werknemers.

Daarnaast kan een ziekte of de behandeling van een ziekte gevolgen hebben voor het werk van de patiënt. Door de ziekte kunnen fysieke of psychische beperkingen optreden waardoor de werknemer het werk niet, slechts gedeeltelijk, of met aanpassingen kan verrichten. De bedrijfsarts moet op grond van de informatie die er is over de patiënt de beperkingen kunnen bepalen en kunnen adviseren over interventies waardoor het werk voor de betrokken patiënt zo veel mogelijk wordt gefaciliteerd.

Op grond van de geraadpleegde literatuur worden aanbevelingen gegeven over de maatregelen die genomen kunnen worden bij een patiënt met een schildklierfunctiestoornis met betrekking tot zijn of haar werk en welke rol de bedrijfsarts kan spelen.

### VI.1. Schildklierfunctiestoornis als gevolg van arbeidsomstandigheden.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Arbeidsomstandigheden die kunnen leiden tot een schildklierfunctiestoornis moeten worden gezocht in het brede gebied van veelsoortige bedrijven waar wordt gewerkt met chemische stoffen of ioniserende straling. Er is veel bekend over stoffen die carcinogeen of teratogeen zijn, of op een andere manier schade aan de gezondheid kunnen toebrengen. Er is echter relatief weinig specifieke literatuur over arbeidsomstandigheden die kunnen leiden tot een stoornis in de functie van de schildklier. Publicaties over dit onderwerp komen veelal uit het buitenland waar onderzoek is verricht in loodsmelterijen, fabrieken waar met kleurstoffen of verf wordt gewerkt, kabelindustrie, fabricage van synthetische rubber, en bedrijven waar werknemers worden blootgesteld aan jodide, pesticiden, phenolen, perchloraten, thioureum resorcinol, pcb's, dioxines, vlamvertragers, phtalaten, cosmetica of ioniserende straling.

Er werden slechts enkele studies gevonden waaruit blijkt dat de arbeidsomstandigheden een effect zouden kunnen hebben op het schildklierhormoonmetabolisme. Het gaat hierbij om enkele cross-sectionele studies, case-control studies en een aantal retrospectieve onderzoeken. Bij alle onderzoeken gaat het om een effect op het schildkliermetabolisme zonder een aangetoonde stoornis in de schildklierfunctie.

Een studie van Banerjee (1) in India laat zien dat er een relatie is tussen werknemers die in de kabelindustrie worden blootgesteld aan cyaniden en een stijging van de concentratie TSH (maar binnen de normale range) en daling van T4 en T3 (onder de normaalwaarden). Cyaniden lijken dus de synthese van schildklierhormoon te onderdrukken.

Een Deense studie van Prescott (2) leert dat werknemers in een porseleinfabriek die werken met kobaltblauw geen verandering in het TSH maar wel een significante stijging van T4 en FT4 en (een niet significante) daling van FT3 vertonen. Dit zou vergelijkbaar kunnen zijn met het effect van amiodarone (zie hoofdstuk 3 capita selecta). Beide studies geven echter geen informatie over de klinische bevindingen bij deze groep.

Een andere Deense review van Boas (3) laat zien dat er wel studies bij (proef)dieren zijn verricht, maar weinig studies waarin het effect van chemicaliën op de schildklier bij mensen is onderzocht. Het gaat hierbij om PCB's, dioxinen, vlamvertragers, phenolen, phtalaten en enkele andere stoffen. Die onderzoeken die wel bij mensen zijn verricht zijn niet eenduidig wat betreft het aangetoonde effect op het schildklierhormoonmetabolisme.

Arbeidsomstandigheden waarbij werknemers aan ioniserende straling blootstaan is geen zeldzaamheid. Onderzoek geeft veel informatie over de invloed op het immuunsysteem en het carcinogene effect, maar slechts weinig informatie over de invloed op het schildklierhormoonmetabolisme. Een recent dwarsdoorsnede-onderzoek van Volzke (4) toont een relatie aan tussen het hebben van hypothyreoïdie op basis van auto-immuun "thyroid disease" (AITD) bij vrouwelijke werknemers en het werken in kernreactoren, laboratoria en ziekenhuizen.

Tot slot zijn er enkele studies bekend waarbij stress en "negative life events" en hun mogelijke effect op het schildklierhormoonmetabolisme zijn onderzocht (5-8). In deze studies wordt een relatie gezien tussen deze factoren, die natuurlijk zowel gebonden kunnen zijn aan de privésituatie als ook aan de

arbeidsomstandigheden en de ziekte van Graves. Er is niet veel bekend over het mechanisme hiervan, de bewijskracht van de studies is laag en een causale relatie mag dan ook niet worden verondersteld.

Concluderend zijn er in de literatuur wel aanwijzingen dat bepaalde stoffen of omstandigheden een werking op het schildklierhormoonmetabolisme zouden kunnen hebben, maar er zijn geen studies bekend waarbij een causale relatie met een schildklierstoornis werd aangetoond. Niettemin zou een langere of grotere blootstelling aan de stoffen die in de studies zijn onderzocht, wellicht wel een effect op de functie kunnen hebben.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Blootstelling aan cyaniden kan invloed hebben op de TSH-, T4- en T3-concentratie.  B Banerjee(1)
<b>Niveau 3</b>	Blootstelling aan een semi-oplosbare vorm van kobaltblauw gebruikt als kleurstof kan invloed hebben op de concentratie T4, FT4 en FT3.  B Prescott(2).
<b>Niveau 3</b>	Blootstelling aan industriële chemicaliën kan bij (proef)dieren een effect hebben op het schildkliermetabolisme. Bij humane studies zijn daar geen duidelijke aanwijzingen voor gevonden.  B Boas(3)
<b>Niveau 3</b>	Blootstelling aan ioniserende straling (bij vrouwelijke werknemers die werken in een kernreactor of in laboratoria of in de gezondheidszorg) zou een relatie kunnen hebben met het ontstaan van hypothyreoïdie, op basis van een auto-immuunthyreoïditis.  C Volzke(4)
<b>Niveau 3</b>	Er is een associatie tussen stress en "negative life events" en de ziekte van Graves zonder dat er een causaal verband werd aangetoond.  C Winsa(8), Sonino(7), Kung(5), Matos-Santos(6)

### Aanbeveling

Gezien het mogelijke effect dat arbeidsomstandigheden zouden kunnen hebben op het schildkliermetabolisme dient de internist in de anamnese aandacht te besteden aan de aard van het werk van de patiënt. Indien blijkt dat een patiënt met een schildklierstoornis in het werk wordt of werd blootgesteld aan chemicaliën of ioniserende straling, of bij elke andere verdenking op een relatie tussen de ziekte en de werkomstandigheden, is een verwijzing naar de bedrijfsarts geïndiceerd. Deze kan met deze informatie onderzoek doen naar een mogelijke relatie met het werk en vaststellen of er sprake is van een beroepsziekte. In ontwikkelingslanden zijn vaak de arbeidsomstandigheden minder goed. Juist ook bij allochtone werknemers uit dergelijke landen moet er worden geïnventariseerd aan welke stoffen zij mogelijk in het verleden hebben blootgestaan tijdens hun werk in het land van herkomst.

## VI.2. Belastbaarheid bij schildklierfunctiestoornissen.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Indien er bij een patiënt een schildklierfunctiestoornis wordt vastgesteld, is de symptomatologie zoals die is beschreven in de leerboeken, op zichzelf reden om aan te nemen dat er in de meeste gevallen sprake zal zijn van beperkingen in het functioneren. Door algemene symptomen als snelle vermoeibaarheid, concentratiezwakte, emotionele labiliteit, gestoorde thermoregulatie en tremoren, zullen de meeste werknemers beperkingen ondervinden bij hun werk. Zware lichamelijke arbeid,

stressvolle taken of werk waarbij een snel tempo vereist is zal in het algemeen niet mogelijk zijn. Door dubbelzien of fotofobie bij ophthalmopathie zal een werknemer in het algemeen ook minder goed kunnen functioneren op het werk. Schildklierfunctiestoornissen kunnen invloed hebben op het cardiovasculaire systeem, waardoor een verminderde belastbaarheid bij inspanning kan optreden. Bij hyperthyreoïdie, maar ook bij hypothyreoïdie, kunnen psychische klachten optreden, soms zelfs leidend tot psychiatrische ziektebeelden als depressie of angststoornissen.

Er is geen literatuur bekend waarin de beperkingen door een schildklierfunctiestoornis zijn onderzocht in relatie tot een bepaald beroep. Bij het vaststellen van de beperkingen moet de anamnese, met de theorie van de leerboeken als "evidence" op de achtergrond dus de meeste houvast bieden. Dit geldt ook voor de beperkingen die ontstaan door bijwerkingen van alle vormen van behandeling.

Het ligt voor de hand dat bovenstaande symptomatologie een verminderde "quality of life" teweegbrengt. Er is ook wel onderzoek gedaan naar de relatie tussen "quality of life" en enkele schildklierfunctiestoornissen, zoals bij de ziekte van Graves en bij ophthalmopathie (9). Daarin is een relatie aangetoond tussen de verminderde "quality of life" en de schildklierfunctiestoornis. Bovendien laten enkele onderzoeken zien dat de "quality of life", bij normale biochemische waarden, ook soms lange tijd na de behandeling nog duidelijk verminderd kan zijn (10,11). Een onderzoek van Wekking (12) laat zien dat er bij een behandelde hypothyreoïdie naast een verminderde "quality of life" tevens een mogelijke associatie is met een verminderd neurocognitief functioneren. Het onderzoek van Fahrenfort laat zien dat psychosociale mechanismen een rol spelen bij de verminderde "quality of life" en dat dit zelfs kan bijdragen aan een langdurige arbeidsongeschiktheid. Ondersteuning bij de psychosociale problematiek wordt hier geadviseerd (13).

Bovenstaande maakt duidelijk dat een schildklierfunctiestoornis beperkingen in het functioneren kan veroorzaken, welke weer kunnen leiden tot een verminderde belastbaarheid van de patiënt als werknemer.

Met de combinatie van informatie van de behandelend arts, de patiënt zelf en de literatuur kan uiteindelijk door de bedrijfsarts de belastbaarheid en de eventuele arbeidsongeschiktheid worden bepaald.

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Patiënten met de ziekte van Graves, met of zonder ophthalmopathie, ervaren een verminderde "quality of life".  C Elberling(9), Kahaly(11)
<b>Niveau 3</b>	Patiënten behandeld voor hyperthyreoïdie kunnen nog lange tijd na behandeling een verminderde "quality of life" ervaren. Een belangrijk gedeelte van deze patiënten keert niet terug in zijn/haar eigen werk. Psychosociale problematiek heeft soms aparte behandeling.  B Fahrenfort(13), Terwee(10)
<b>Niveau 3</b>	Patiënten met een adequaat behandelde hypothyreoïdie ervaren ondanks een biochemisch goede instelling soms restklachten, bv. aandachts- en geheugenproblemen.  C Wekking(12)

## Aanbeveling

Een schildklierfunctiestoornis kan op grond van de symptomatologie aanleiding geven tot beperkingen in het functioneren. De bedrijfsarts moet met de verzamelde informatie van behandelend arts, patiënt en de literatuur omtrent de beperkingen de belastbaarheid in het werk van de patiënt bepalen. Er moet rekening worden gehouden met het feit dat ook lange tijd na de behandeling er nog beperkingen kunnen zijn, waarbij psychosociale problematiek een rol kan spelen. Psychosociale begeleiding van de patiënt bij deze problematiek kan hierbij van belang zijn.

### VI.3. Samenwerking bedrijfsartsen, internisten en huisartsen.

Samenwerking tussen de huisarts en de internist is van oudsher in grote lijnen duidelijk. Bij een patiënt met een schildklierfunctiestoornis zal de huisarts zelf behandelen, overleggen met de internist, verwijzen en eventueel de behandeling voortzetten en controleren.

Bij een patiënt met een betaalde baan komt naast de behandeling ook de positie op het werk ter sprake. Het is ten eerste van belang dat de internist in de anamnese opneemt of, en zo ja, wat voor werk de betrokken persoon verricht en of er misschien een relatie zou kunnen zijn tussen de aard van het werk en de ziekte. Vervolgens is het van belang om er bij stil te staan dat er op grond van de ziekte of de behandeling wellicht sprake kan zijn van beperkingen, bijvoorbeeld dubbelzien of extreme moeheid. Deze beperkingen zouden gevolgen kunnen hebben voor de patiënt in de zin van een verminderde belastbaarheid in de werksituatie.

De samenwerking tussen bedrijfsarts en curatief arts is van evident belang. Met informatie over de diagnose, over eventuele beperkingen, en de wijze van behandeling kan de bedrijfsarts vervolgens bij de individuele patiënt een eventuele verminderde belastbaarheid bepalen, de patiënt verder begeleiden bij de werkhervatting en zo nodig aanpassingen op het werk adviseren. Bovendien behoort het tot de taak van de bedrijfsarts om met deze gegevens te onderzoeken of er sprake is van een arbeidsgerelateerde aandoening of beroepsziekte.

Bij het uitwisselen van gegevens is het beroepsgeheim in het geding. Dit is in verschillende wetten geregeld: In artikel 272 wetboek van strafrecht, artikel 7; 457 Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en artikel 88 BIG(14). Verder heeft de beroepsgroep zelf regels opgesteld voor uitwisseling van medische gegevens. Voor de samenwerking tussen artsen gelden de KNMG-richtlijnen inzake het omgaan met medische gegevens(15). Het schriftelijk of mondeling beantwoorden van vragen gebeurt slechts na gerichte (bij voorkeur schriftelijke) toestemming van de patiënt.

Artsen uit de curatieve sector zijn nogal eens bezorgd dat ze de patiënt schade kunnen berokkenen als zij inlichtingen over hun patiënt aan een bedrijfsarts geven. De bezorgdheid komt misschien voort uit de gedachte dat van een curatieve arts een uitspraak verwacht wordt over arbeids(on)geschiktheid.

Bedrijfsartsen behoren aan curatieve artsen alleen feitelijke medische informatie te vragen over de patiënt door het stellen van gerichte en gemotiveerde vragen. Curatief werkende artsen geven aan bedrijfsartsen alleen de feitelijke medische informatie en geen meningen (16). Het is bij uitstek het werk van de bedrijfsarts om de vertaalslag te maken van medische informatie naar belastbaarheid en eventuele arbeidsongeschiktheid.

Het geven van de juiste feitelijke informatie over de patiënt zal de bedrijfsarts juist helpen om aan de werkgever en werknemer een goed onderbouwd advies over werkhervatting of de te nemen interventies te geven. Maar ook om een arbeidsgerelateerde aandoening of een beroepsziekte op te sporen. Op die manier kan de patiënt, naast de optimale curatieve behandeling, ook een optimale begeleiding in het werk geboden worden.

<b>Niveau 4</b>	<p>Bij patiënten met een schildklierfunctiestoornis en een betaalde baan is samenwerking tussen huisarts, internist en bedrijfsarts van belang voor goede begeleiding op het werk en reïntegratie bij eventueel ziekteverzuim. Bovendien kan op deze manier een eventuele causale relatie met het werk worden opgespoord.</p> <p>D. mening van de werkgroep.</p>
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Literatuur

1. Banerjee KK, Bishayee A, et al. Evaluation of cyanide exposure and its effect on thyroid function of workers in a cable industry. J Occup Environ Med 1997; 39: 258-260.

2. Prescott, E., B. Netterstrom, et al. (1992). Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 101-104.
3. Boas M, Feldt-Rasmussen U, et al. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 599-611.
4. Volzke H, Werner A, et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4587-4592.
5. Kung AW. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 303-308.
6. Matos-Santos A, Nobre EL, et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 15-19.
7. Sonino N, Girelli ME, et al. Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 293-296.
8. Winsa B, Adami HO, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338: 1475-1479.
9. Elberling TV, Rasmussen AK, et al. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 549-555.
10. Terwee C, Wakelkamp I, et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002 ; 146: 751-757.
11. Kahaly GJ, Petrak F, et al. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 395-402.
12. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 747-753.
13. Fahrenfort JJ, Wilterdink AM, et al. Long-term residual complaints and psychosocial sequelae after remission of hyperthyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 201-211.
14. Richtlijnen inzake het omgaan met medische gegevens, Utrecht: KNMG, 2003.
15. Code samenwerking bij arbeidsverzuim. Utrecht: KNMG 1998.
16. Nauta, AP, Faas WA. Alleen feitelijke informatie verstekken, *Med contact* 60. nr 49 2005.

## VII. ORGANISATIE VAN ZORG

In diverse hoofdstukken van deze richtlijn wordt gerefereerd aan (onderdelen van) de organisatie van de zorg met betrekking tot patiënten met schildklierfunctiestoornissen. In dit hoofdstuk herhalen wij de reeds gedane aanbevelingen en voegen er nog enkele toe.

### 1. Hyperthyreoïdie

- De huisarts speelt een centrale rol bij het stellen van de diagnose thyreotoxicose. Naar de mening van de werkgroep dienen patiënten met thyreotoxicose voor (differentiële) diagnostiek, het bespreken van de 3 behandelopties (medicamenteuze therapie, radioactief jodium of chirurgie) en het initiëren en begeleiden van therapie als regel naar de internist te worden verwezen. Een patiënt met een nieuw ontdekte hyperthyreoïdie dient afhankelijk van de ernst van de klachten binnen 1-4 weken op het spreekuur van de internist te worden gezien. Naar de mening van de werkgroep kan een beperkt aantal huisartsen die beschikken over voldoende kennis van en ervaring met de (differentiële) diagnostiek, het bespreken van de behandelopties en het begeleiden van thyreostatische therapie een rol spelen in de begeleiding van patiënten met hyperthyreoïdie.
- Aan alle patiënten met thyreotoxicose dient uitgebreide mondelinge en schriftelijke informatie te worden gegeven met betrekking tot hun ziekte. Wat betreft schriftelijke informatie kan een eigen ziekenhuisfolder worden gebruikt, dan wel kan worden verwezen naar de door de Schildklierstichting en de Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten (NVGP) uitgegeven folders. Wanneer wordt gekozen voor medicamenteuze behandeling dient uitdrukkelijk mondeling (en liefst ook schriftelijk) te worden gewezen op de complicatie agranulocytose.
- Wanneer wordt gekozen voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie dient te worden verwezen naar een chirurg met voldoende opleiding, kennis en ervaring op dit terrein. Conform hetgeen wordt vermeld in de "CBO-richtlijn schildklier carcinoom" is de werkgroep van mening dat ten aanzien van dit laatste, in geval van ongecompliceerde schildklieroperaties een minimaal aantal van 10 tot 15 operaties per jaar per chirurg noodzakelijk is.

### 2. Graves' ophthalmopathie

- Immunosuppressieve of chirurgische behandeling van Graves' ophthalmopathie kan het best plaatsvinden in gespecialiseerde centra met multidisciplinaire gecombineerde spreekuren van internist en oogarts.

### 3. Hypothyreoïdie

- Naar de mening van de werkgroep behoren diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde primaire (auto-immuun) hypothyreoïdie vooral tot het domein van de huisarts. Bij een patiënt met persisterende klachten ondanks adequate instelling van de hypothyreoïdie dient nadrukkelijk aandacht te worden geschonken aan ziektebeelden die met primaire (auto-immuun) hypothyreoïdie zijn geassocieerd zoals diabetes mellitus type 1, bijnierschorsinsufficiëntie, pernacieuze anemie en coeliakie. Bij persisterende klachten wordt een tijdelijke overname van de behandeling door de internist aanbevolen.

### 4. Schildklierfunctiestoornissen in de zwangerschap en de postpartumperiode

- In geval van manifeste hyperthyreoïdie en zwangerschap c.q. zwangerschapswens is behandeling door een internist-endocrinoloog of algemeen internist met ervaring op dit terrein aangewezen. Bij zwangerschapswens is nauw overleg nodig met de patiënte met betrekking tot de keuze van therapie.
- Patiënten met hypothyreoïdie en zwangerschap(-swens) dienen te worden begeleid door de huisarts of een internist. Speciale aandacht is gewenst voor bepaling van antistoffen tegen TSH-receptoren (bij patiënten die hypothyreoot geworden zijn na behandeling met chirurgie of radioactief jodium wegens Graves' hyperthyreoïdie) en voor het ophogen van L-thyroxine substitutietherapie (bij alle patiënten met hypothyreoïdie) in de zwangerschap. Patiënten met een goed ingestelde hypothyreoïdie hoeven niet te worden verwezen naar een gynaecoloog (tenzij er sprake is van een positieve antistofbepaling tegen TSH-receptoren); zij komen in aanmerking voor begeleiding in de 1<sup>e</sup> lijn.
- Diagnostiek en eventueel therapie van postpartumthyreoïditis zal grotendeels plaatsvinden in de 1<sup>e</sup> lijn.